

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Q F
Dol
26F

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

09-46886

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS QUIMICOS

foto 226

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCION: S-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 08 Mayo de Abril de 2009



No. 09-046886- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 16:36:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000078

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996

TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA DJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/004263

Fecha Noviembre 08, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/056148

Fecha Mayo 15, 2008

6

Título (54) COMPUESTOS QUIMICOS

Clasificación Internacional (51) C07D 215/54, C07D 401/04, A61K 31/47, A61P
35/00

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Noviembre 10, 2006

Mayo 4, 2007

(31) Número de Solicitud

60/865,245

60/916,182

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Mayo 7 de 2009

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-074.694.

☐

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.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

J. Ian Raisbeck
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB/2007/004263

3

Leslie DAKIN,

AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Kevin DALY,

AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

David DEL VALLE,

AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Thomas GERO,

AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Claude Afona OGOE,

AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

David SCOTT,

AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Xiaolan ZHENG,

AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046886- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 16:36:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 34,087
FECHA : MAYO 8 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800295	08/05/2009	4,016,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".


Firmado en Estocolmo
JORGE E. SIERRA
Licenciado en Derecho (1973) (1974)

Apostilla adjunta:

6

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

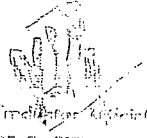
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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. 10-054


Jorge E. Sierra Reyes
Licenciado 376 - 1993 al Ministerio de Justicia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

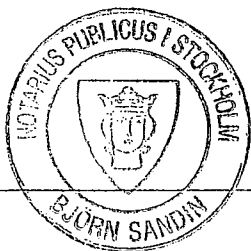
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Anne-Marie Bonde", written over a horizontal line.

8
Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zeyde E. Uribe
Simón Salazar
Alexander Aguilar
Camilo A. Rodríguez
Lina Rodríguez
Catalina Barbaqueño
OFICINA
Guillermo Uribe
Graciela Uribe
Jacqueline Chaparral
Cruz E. de Montalvo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

AstraZeneca AB

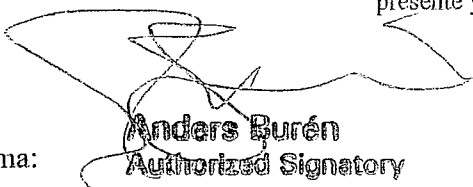
domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseño Industrial, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

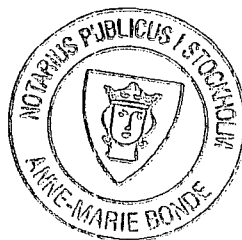
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory

70

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

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

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

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

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):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.
(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.


JORGIE E. SANCHEZ CIVIL
Licencia 276-1992-1993

- 12
- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
 - La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
 - La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


TITULAR
JORGE E. SIERRA
Licencia D.F.G. 1998

3

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de
Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

Certificación:

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del
documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"*

Fecha: 13 de Noviembre 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. 10-053


JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 - Ministerio de Justicia

14

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

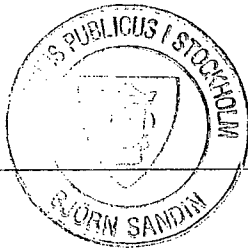
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

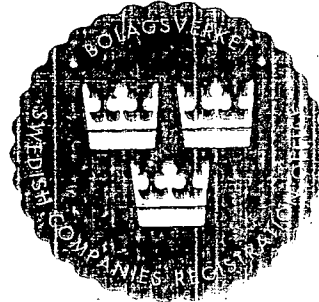
10. Signature:



15

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



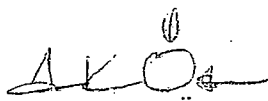
Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.


Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



16
I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

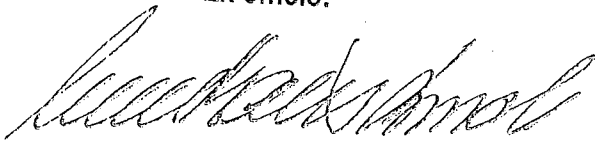
has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



17

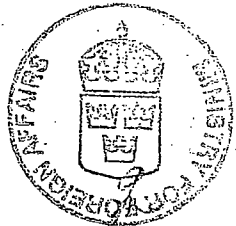
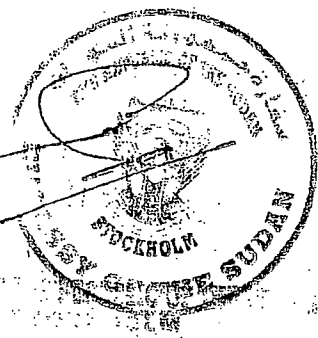
11426
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mr. S. Anna-Karin Sjöström

Swedish Companies Registration
Office, Sundsvall

has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

Fee Stockholm this 14th day of August
2007
NOT PAID

Agneta Söderlund



SIGNATURE OF Agneta Söderlund
AND STAMP OF: SCC MFA
SIGNATURE: Michael Huxson
DATE: 20-08-07



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/056148 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 215/54 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2007/004263

(22) International Filing Date:

8 November 2007 (08.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/865,245 10 November 2006 (10.11.2006) US
60/916,182 4 May 2007 (04.05.2007) US(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MT, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG only):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DAKIN, Leslie [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). DALY, Kevin [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). DEL

VALLE, David [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). GERO, Thomas [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). OGOE, Claude, Afona [GH/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). SCOTT, David [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). ZHENG, Xiaolan [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

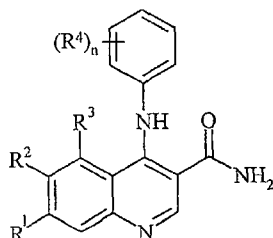
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, 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

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to chemical compounds of formula (I): or pharmaceutically acceptable salts thereof which possess CSF 1R kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti cancer activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti cancer effect in a warm blooded animal such as man.

19

CHEMICAL COMPOUNDS

The invention relates to chemical compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which possess colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti-cancer activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

Receptor tyrosine kinases (RTK's) are a sub-family of protein kinases that play a critical role in cell signalling and are involved in a variety of cancer related processes including cell proliferation, survival, angiogenesis, invasion and metastasis. There are believed to be at least 96 different RTK's including CSF-1R.

CSF-1R or c-fms was originally identified as the oncogene v-fms from the feline sarcoma virus. CSF-1R is a member of the class III RTK's along with c-Kit, fms-related tyrosine kinase 3 (Flt3) and Platelet-derived growth factor receptor α and β (PDGFR α and PDGFR β). All of these kinases have been implicated in the process of tumorigenesis. CSF-1R is normally expressed as an immature 130 kDa transmembrane protein and ultimately results in a mature 145-160 kDa cell surface N-linked glycosylated protein. Macrophage colony stimulating factor (M-CSF or CSF-1), the ligand for CSF-1R, binds to the receptor resulting in dimerization, auto-phosphorylation of the receptor and subsequent activation of downstream signal transduction cascades (C.J. Sherr, Biochim Biophys Acta, 1988, 948: 225-243).

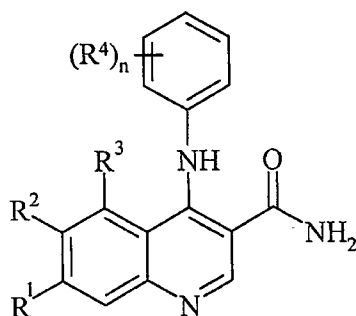
CSF-1R is normally expressed in myeloid cells of the mononuclear phagocytic lineage and their bone-marrow progenitors as well as the epithelial cells of the ducts and alveoli in the lactating, but not normal resting, breast tissue. CSF-1R activation stimulates the proliferation, survival, motility and differentiation of cells of the monocyte/macrophage lineage. The mature macrophage plays a key role in normal tissue development and immune defence (F.L. Pixley and E.R. Stanley, Trends in Cell Biology, 2004, 14(11): 628-638). For example, osteoblasts secrete CSF-1 and activate the receptor on osteoclastic progenitors resulting in differentiation into mature osteoclasts (S.L. Teitelbaum, Science, 2000, 289: 1504-1508). The CSF-1R axis plays an important role in placental development, embryonic implantation,

20

mammary gland ductal and lobuloalveolar development and lactation (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

Transfection of CSF-1R with or without CSF-1 induces transformation and *in vivo* tumorigenicity of NIH3T3 (Rat2 and ovarian granulosa cells. Autocrine and/or paracrine signaling mechanisms have been implicated in the activation of CSF-1R in the tumour epithelium and tumour associated macrophage. Aberrant expression and activation of CSF-1R and/or its ligand have been found in human myeloid leukaemia, prostate, breast, ovarian, endometrial and a variety of other cancers. A number of studies have demonstrated that the overexpression of CSF-1R is associated with poor prognosis in several of these cancers. In addition, the CSF-1/CSF-1R axis plays a key role in the regulation of tumour-associated macrophage, which have been postulated to play a significant role in tumour angiogenesis, invasion and progression (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

Accordingly, the present invention provides a compound of formula (I):



(I)

wherein:

one of **R¹** and **R²** is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶; and

the other **R¹** or **R²** is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, mercapto, sulphonamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)amino, C₁₋₆alkanoylamino, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphonamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphonamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by one or more R⁷; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁸;

21

R^3 is hydrogen, or halo;

R^4 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^4 may be optionally substituted on carbon by one or more R^9 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{10} ;

or wherein if two R^4 groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring; wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R^{11} ; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{12} ;

n is 0-3; wherein the values of R^4 are the same or different;

R^5 , R^7 , R^9 and R^{11} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^{13} - or heterocyclyl- R^{14} -; wherein R^5 , R^7 , R^9 and R^{11} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{15} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{16} ;

R^{13} and R^{14} are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{17})-, -C(O)-, -N(R^{18})C(O)-, -C(O)N(R^{19})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{20})- or -N(R^{21})SO₂-; wherein R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and s is 0-2;

R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} and R^{16} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein

R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} and R^{16} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{22} ; and

R^{15} and R^{22} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphanyl, ethylsulphanyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; with the proviso that if R^1 is phenyl or pyrid-4-yl, R^2 is not hydrogen.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

one of R^1 and R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R^1 or R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ; and

the other R^1 or R^2 is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, *N*-(C_{1-6} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, *N*-(C_{1-6} alkyl)-*N*-(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, C_{1-6} alkoxycarbonyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R^1 or R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^7 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^8 ;

R^3 is hydrogen, or halo;

R^4 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, *N*-(C_{1-6} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, *N*-(C_{1-6} alkyl)-*N*-(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl

or heterocyclyl; wherein R^4 may be optionally substituted on carbon by one or more R^9 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{10} ;

or wherein if two R^4 groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring; wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R^{11} ; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{12} ;

n is 0-3; wherein the values of R^4 are the same or different;

R^5 , R^7 , R^9 and R^{11} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^{13} - or heterocyclyl- R^{14} -; wherein R^5 , R^7 , R^9 and R^{11} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{15} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{16} ;

R^{13} and R^{14} are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{17})-, -C(O)-, -N(R^{18})C(O)-, -C(O)N(R^{19})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{20})- or -N(R^{21})SO₂-; wherein R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and s is 0-2;

R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} and R^{16} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; and

R^{15} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, N -methyl- N -ethylamino, acetylamino, N -methylcarbamoyl, N -ethylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, N,N -diethylcarbamoyl, N -methyl- N -ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphanyl, ethylsulphanyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N -methylsulphamoyl, N -ethylsulphamoyl, N,N -dimethylsulphamoyl, N,N -diethylsulphamoyl or N -methyl- N -ethylsulphamoyl;

24

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that if R¹ is phenyl or pyrid-4-yl, R² is not hydrogen.

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups. References to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. For example, "C₁₋₆alkyl" includes C₁₋₄alkyl, C₁₋₃alkyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. A similar convention applies to other radicals, for example "phenylC₁₋₆alkyl" includes phenylC₁₋₄alkyl, benzyl, 1-phenylethyl and 2-phenylethyl. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

Where optional substituents are chosen from "one or more" groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

A "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. Examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, indolyl, quinolyl, thienyl, 1,3-benzodioxolyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, *N*-methylpyrrolyl, 4-pyridone, 1-isoquinolone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide. A particular example of the term "heterocyclyl" is pyrazolyl. In one aspect of the invention a "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, it may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides.

A "carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3-12 atoms; wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-. Particularly "carbocyclyl" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. Suitable values for "carbocyclyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, 1-oxocyclopentyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl or 1-oxoindanyl. A particular example of "carbocyclyl" is phenyl.

"If two R^4 groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring". Said "carbocyclic ring" or a "heterocyclic ring" is therefore fused to the phenyl ring of formula (I).

A "carbocyclic ring" is a partially saturated or totally unsaturated, monocyclic ring that contains 3-8 carbon atoms of which two are shared with the phenyl ring in formula (I); wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a $-C(O)-$. Suitable examples of a "carbocyclic ring" fused to the phenyl ring in formula (I) include indanyl (carbocyclic ring is a partially saturated 5 membered ring) and naphthyl (carbocyclic ring is a totally unsaturated 6 membered ring).

A "heterocyclic ring" is a partially saturated or totally unsaturated, monocyclic ring containing 4-8 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen and two atoms are carbon atoms shared with the phenyl ring in formula (I); wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a $-C(O)-$ and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. Suitable examples of a "heterocyclic ring" fused to the phenyl ring in formula (I) include indoliny (heterocyclic ring is a partially saturated 5 membered ring containing one nitrogen atom) and quinoxaliny (heterocyclic ring is a totally unsaturated 6 membered ring containing two nitrogen atoms).

An example of " C_{1-6} alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of " C_{1-6} alkoxycarbonyl" include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of " C_{1-6} alkoxy" include methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of " C_{1-6} alkanoylamino" include formamido, acetamido and propionylamino. Examples of " C_{1-6} alkylS(O)_a" wherein a is 0 to 2" include methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of " C_{1-6} alkanoyl" include propionyl and acetyl. Examples of " $N-(C_{1-6}$ alkyl)amino" include methylamino and ethylamino. Examples of " $N,N-(C_{1-6}$ alkyl)₂amino" include di-*N*-methylamino, di-*N*-ethylamino and *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of " C_{2-6} alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of " C_{2-6} alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of " $N-(C_{1-6}$ alkyl)sulphamoyl" are *N*-(methyl)sulphamoyl and *N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of " $N-(C_{1-6}$ alkyl)₂sulphamoyl" are *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of " $N-(C_{1-6}$ alkyl)carbamoyl" are *N*-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of " $N,N-(C_{1-6}$ alkyl)₂carbamoyl" are *N,N*-(C_{1-4} alkyl)₂carbamoyl, dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl. Examples of " C_{1-6} alkylsulphonyl" are mesyl, ethylsulphonyl and

26

isopropylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkylsulphonylamino" are mesylamino, ethylsulphonylamino and isopropylsulphonylamino. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonylamino" are methoxycarbonylamino and *t*-butoxycarbonylamino. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonylamino" include methoxycarbonylamino and *t*-butoxycarbonylamino.

5 A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention which is
10 sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

15 Some compounds of the formula (I) may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (E- and Z- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess CSF-1R kinase inhibitory activity. The invention further relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I) that possess CSF-1R kinase inhibitory activity.

20 It is also to be understood that certain compounds of the formula (I) can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which possess CSF-1R kinase inhibitory activity.

25 Particular values of variable groups are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

R¹ is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein R¹ may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally
30 substituted by a group selected from R⁶.

R¹ is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl; wherein R¹ may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵.

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 .

- 5 R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; wherein R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 .

- R^1 is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein R^1 may be optionally substituted on carbon by one or more R^7 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^8 .

- 15 R^1 is selected from C_{1-6} alkoxy.

R^1 is selected from methoxy.

R^1 is selected from ethoxy.

R^1 is carbocyclyl or C_{1-6} alkoxy.

- R^1 is cyclopropyl, methoxy or ethoxy. R^2 is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^7 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^8 .

R^2 is selected from C_{1-6} alkoxy.

R^2 is selected from methoxy.

R^2 is selected from ethoxy.

- 30 R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ; or R^2 is selected from C_{1-6} alkoxy; wherein

R⁵ is selected from hydroxy, amino, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, carbocyclyl-R¹³- or heterocyclyl-R¹⁴-;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R¹⁷)-; wherein R¹⁷ is hydrogen;

5 R⁶ is selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl; wherein R⁶ may be optionally substituted on carbon by one or more R²²; and

R²² is selected from hydroxy or methoxy.

R² is selected from propyl, prop-1-ynyl, cyclopropyl, isoxazol-4-yl, pyrrol-2-yl, pyrimidin-5-yl, pyrid-4-yl, pyrazol-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl, piperidin-4-yl or
10 pyrid-3-yl; wherein this R² may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶; or R² is selected from methoxy;

R⁵ is selected from hydroxy, amino, methyl, methoxy, dimethylamino, *t*-butoxycarbonylamino, cyclopropyl-R¹³-, tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-R¹⁴- or
15 piperidin-1-yl-R¹⁴-;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R¹⁷)-; wherein R¹⁷ is hydrogen;

R⁶ is selected from methyl, ethyl, isopropyl, *t*-butyl, acetyl, propionyl, *t*-butoxycarbonyl; wherein R⁶ may be optionally substituted on carbon by one or more R²²;
20 and

R²² is selected from hydroxy or methoxy.

R² is selected from 1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidyl, 1-(3-methoxypropanoyl)-4-piperidyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1-[(2*R*)-2-hydroxypropanoyl]-4-piperidyl, 1-acetyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl,
25 1-acetyl-4-piperidyl, 1*H*-pyrazol-4-yl, 1*H*-pyrrol-2-yl, 1-isobutylpyrazol-4-yl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-*tert*-butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl, 3-(1-piperidyl)propyl, 3-(cyclopropylamino)propyl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 3-aminopropyl, 3-dimethylaminopropyl, 3-hydroxyprop-1-ynyl, 3-hydroxypropyl, 3-pyridyl, 4-piperidyl,
30 4-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 6-oxo-1*H*-pyridin-3-yl, cyclopropyl, methoxy, pyrimidin-5-yl, 3-(*t*-butoxycarbonylamino)propyl or 3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)propyl.

One of R¹ and R² is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by one or more

29

R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶; and

the other R¹ or R² is selected from C₁₋₆alkoxy;

R⁵ is selected from hydroxy, amino, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, carbocyclyl-R¹³- or heterocyclyl-R¹⁴-;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R¹⁷)-; wherein R¹⁷ is hydrogen;

R⁶ is selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl; wherein R⁶ may be optionally substituted on carbon by one or more R²²; and

R²² is selected from hydroxy or methoxy.

One of R¹ and R² is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶; and

the other R¹ or R² is selected from C₁₋₆alkoxy; wherein

R⁵ is selected from hydroxy, amino, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, carbocyclyl-R¹³- or heterocyclyl-R¹⁴-;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from a direct bond, -O-, or -N(R¹⁷)-; wherein R¹⁷ is hydrogen;

R⁶ is selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl and C₁₋₆alkoxycarbonyl.

One of R¹ and R² is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶; and

the other R¹ or R² is selected from C₁₋₆alkoxy; wherein

R⁵ is selected from hydroxy, amino, C₁₋₆alkyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, carbocyclyl-R¹³- or heterocyclyl-R¹⁴-;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from a direct bond, -O- or -N(R¹⁷)-; wherein R¹⁷ is selected from hydrogen; and

R⁶ is selected from C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxycarbonyl.

One of R¹ and R² is selected from propyl, prop-1-ynyl, cyclopropyl, isoxazol-4-yl, pyrrol-2-yl, pyrimidin-5-yl, pyrid-4-yl, pyrazol-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl, piperidin-4-yl or pyrid-3-yl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by

30

one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶; and

the other R¹ or R² is selected from methoxy or ethoxy;

R⁵ is selected from hydroxy, amino, methyl, methoxy, dimethylamino,
5 *t*-butoxycarbonylamino, cyclopropyl-R¹³-, tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-R¹⁴- or
piperidin-1-yl-R¹⁴-;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R¹⁷)-; wherein R¹⁷
is hydrogen;

R⁶ is selected from methyl, ethyl, isopropyl, *t*-butyl, acetyl, propionyl,
10 *t*-butoxycarbonyl; wherein R⁶ may be optionally substituted on carbon by one or more R²²;
and

R²² is selected from hydroxy or methoxy.

One of R¹ and R² is selected from propyl, prop-1-ynyl, cyclopropyl,
1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, isoxazol-4-yl, pyrazol-4-yl, 6-oxo-1*H*-pyridin-3-yl, 3-pyridyl,
15 pyrrol-2-yl, 4-piperidyl, 4-pyridyl, pyrimidin-5-yl, pyrazolyl-4-yl or
3,6-dihydro-2*H*-pyridin-4-yl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon
by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen
may be optionally substituted by a group selected from R⁶; and

the other R¹ or R² is selected from methoxy or ethoxy; wherein

20 R⁵ is selected from hydroxy, amino, methyl, methoxy, dimethylamino,
t-butoxycarbonylamino, cyclopropyl-R¹³-, tetrahydropyran-2-yl-R¹⁴- or piperid-1-yl-R¹⁴-;

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from a direct bond, -O-, or -N(R¹⁷)-; wherein
R¹⁷ is hydrogen;

R⁶ is selected from methyl, isopropyl, isobutyl, acetyl and *t*-butoxycarbonyl.

25 One of R¹ and R² is selected from propyl, prop-1-ynyl, cyclopropyl, isoxazol-4-yl,
pyrrol-2-yl, pyrimidin-5-yl, pyridin-3-yl, pyrazol-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl or
pyridin-4-yl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by one or more
R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally
substituted by a group selected from R⁶; and

30 the other R¹ or R² is selected from methoxy or ethoxy; wherein

R⁵ is selected from hydroxy, amino, C₁₋₆alkyl, dimethylamino,
t-butoxycarbonylamino, cyclopropyl-R¹³- or piperidin-1-yl-R¹⁴-;

31

R^{13} and R^{14} are independently selected from a direct bond, -O- or -N(R^{17})-; wherein R^{17} is selected from hydrogen; and

R^6 is selected from C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxycarbonyl.

One of R^1 and R^2 is selected from 3-hydroxypropyl, 3-piperidin-1-ylpropyl,
5 3-(cyclopropylamino)propyl, 3-dimethylaminopropyl, 3-aminopropyl,
3-(*t*-butoxycarbonylamino)propyl, 3-(3,4,5,6-tetrahydropyran-2-yloxy)propyl, cyclopropyl,
3-hydroxyprop-1-ynyl, pyridin-3-yl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, pyrrol-2-yl, pyrimidin-5-yl,
pyridin-4-yl, pyrazol-4-yl, 1-(*t*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl and
1-isobutylpyrazol-4-yl; and

10 the other R^1 or R^2 is selected from methoxy or ethoxy.

One of R^1 and R^2 is selected from 1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidyl,
1-(3-methoxypropanoyl)-4-piperidyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl,
1-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]-4-piperidyl, 1-acetyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl,
1-acetyl-4-piperidyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrrol-2-yl, 1-isobutylpyrazol-4-yl,
15 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-methyl-4-piperidyl,
1-tert-butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 3-(1-piperidyl)propyl,
3-(cyclopropylamino)propyl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 3-aminopropyl,
3-dimethylaminopropyl, 3-hydroxyprop-1-ynyl, 3-hydroxypropyl, 3-pyridyl, 4-piperidyl,
4-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 6-oxo-1H-pyridin-3-yl, cyclopropyl, pyrimidin-5-yl, 3-(*t*-
20 butoxycarbonylamino)propyl or 3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl;

the other R^1 or R^2 is selected from methoxy or ethoxy.

One of R^1 and R^2 is selected from 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl,
1-acetyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrrol-2-yl,
1-isobutylpyrazol-4-yl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-methyl-4-piperidyl,
25 1-tert-butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 3-(1-piperidyl)propyl,
3-(cyclopropylamino)propyl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 3-aminopropyl,
3-dimethylaminopropyl, 3-hydroxyprop-1-ynyl, 3-hydroxypropyl, 3-pyridyl, 4-piperidyl,
4-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 6-oxo-1H-pyridin-3-yl, cyclopropyl and pyrimidin-5-yl;

the other R^1 or R^2 is selected from methoxy or ethoxy.

30 R^1 is methoxy, ethoxy or cyclopropyl.

R^2 is 3-(*t*-butoxycarbonylamino)propyl, 3-(3,4,5,6-tetrahydropyran-2-yloxy)propyl,
1-acetyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 1-isobutylpyrazol-4-yl, 1-isopropyl-4-piperidyl,
1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrrol-2-yl, 1-methyl-4-piperidyl,

32

1-tert-butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 3-(1-piperidyl)propyl,
3-(cyclopropylamino)propyl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 3-aminopropyl,
3-dimethylaminopropyl, 3-hydroxyprop-1-ynyl, 3-hydroxypropyl, 3-pyridyl, 4-piperidyl,
4-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 6-oxo-1H-pyridin-3-yl, cyclopropyl, methoxy or
5 pyrimidin-5-yl.

R^3 is hydrogen.

R^3 is halo.

R^4 is selected from halo and C_{1-6} alkyl.

R^4 is selected from fluoro, chloro, methyl and ethyl.

10 R^4 is selected from fluoro, chloro and ethyl.

n is 0.

n is 1.

n is 2; wherein the values of R^4 are the same or different.

n is 3; wherein the values of R^4 are the same or different.

15 n is 1 or 2; wherein the values of R^4 are the same or different.

R^4 , n and the phenyl ring to which they are attached form 2,3-dichlorophenyl,
2,4-difluorophenyl, 2-fluoro-4-methyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3,4-dichlorophenyl,
3-chloro-2-fluoro-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl or 4-ethylphenyl.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula

20 (I) (as depicted above) wherein:

one of R^1 and R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked
heterocyclyl; wherein this R^1 or R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more
 R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally
substituted by a group selected from R^6 ; and

25 the other R^1 or R^2 is selected from C_{1-6} alkoxy;

R^3 is hydrogen;

R^4 is selected from halo and C_{1-6} alkyl;

n is 1 or 2; wherein the values of R^4 are the same or different;

R^5 is selected from hydroxy, amino, C_{1-6} alkyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino,

30 C_{1-6} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl- R^{13} - or heterocyclyl- R^{14} -;

R^6 is selected from C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxycarbonyl; and

R^{13} and R^{14} are independently selected from a direct bond, -O- or -N(R^{17})-; wherein

R^{17} is selected from hydrogen;



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

one of R^1 and R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked
5 heterocyclyl; wherein this R^1 or R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ; and

the other R^1 or R^2 is selected from C_{1-6} alkoxy;

R^5 is selected from hydroxy, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino,
10 C_{1-6} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl- R^{13} - or heterocyclyl- R^{14} -;

R^{13} and R^{14} are independently selected from a direct bond, -O-, or -N(R^{17})-; wherein R^{17} is hydrogen;

R^6 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl and C_{1-6} alkoxycarbonyl;

R^3 is hydrogen;

15 R^4 is selected from halo and C_{1-6} alkyl;

n is 1 or 2; wherein the values of R^4 are the same or different;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

20 one of R^1 and R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R^1 or R^2 may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ; and

the other R^1 or R^2 is selected from C_{1-6} alkoxy;

25 R^3 is hydrogen;

R^4 is selected from halo and C_{1-6} alkyl;

n is 1 or 2; wherein the values of R^4 are the same or different;

R^5 is selected from hydroxy, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino,
 C_{1-6} alkoxycarbonylamino, carbocyclyl- R^{13} - or heterocyclyl- R^{14} -;

30 R^{13} and R^{14} are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{17})-; wherein R^{17} is hydrogen;

R^6 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl; wherein R^6 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{22} ; and

R^{22} is selected from hydroxy or methoxy;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

- 5 One of R^1 and R^2 is selected from 3-hydroxypropyl, 3-piperidin-1-ylpropyl, 3-(cyclopropylamino)propyl, 3-dimethylaminopropyl, 3-aminopropyl, 3-(*t*-butoxycarbonylamino)propyl, 3-(3,4,5,6-tetrahydropyran-2-yloxy)propyl, cyclopropyl, 3-hydroxyprop-1-ynyl, pyridin-3-yl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, pyrrol-2-yl, pyrimidin-5-yl, pyridin-4-yl, pyrazol-4-yl, 1-(*t*-butoxycarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl and
- 10 1-isobutylpyrazol-4-yl; and
- the other R^1 or R^2 is selected from methoxy or ethoxy;
- R^3 is hydrogen;
- R^4 is selected from fluoro, chloro and ethyl; and
- n is 1 or 2; wherein the values of R^4 are the same or different;
- 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

- one of R^1 and R^2 is selected from 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1-acetyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrrol-2-yl,
- 20 1-isobutylpyrazol-4-yl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-tert-butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 3-(1-piperidyl)propyl, 3-(cyclopropylamino)propyl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 3-aminopropyl, 3-dimethylaminopropyl, 3-hydroxyprop-1-ynyl, 3-hydroxypropyl, 3-pyridyl, 4-piperidyl, 4-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 6-oxo-1H-pyridin-3-yl, cyclopropyl and pyrimidin-5-yl;
- 25 the other R^1 or R^2 is selected from methoxy and ethoxy;
- R^3 is hydrogen;
- R^4 is selected from fluoro, chloro, methyl and ethyl;
- n is 1 or 2; wherein the values of R^4 are the same or different;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 30 Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

 one of R^1 and R^2 is selected from 1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidyl, 1-(3-methoxypropanoyl)-4-piperidyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl,

39

- 1-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]-4-piperidyl, 1-acetyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl,
 1-acetyl-4-piperidyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrrol-2-yl, 1-isobutylpyrazol-4-yl,
 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-methyl-4-piperidyl,
 1-tert-butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 3-(1-piperidyl)propyl,
 5 3-(cyclopropylamino)propyl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 3-aminopropyl,
 3-dimethylaminopropyl, 3-hydroxyprop-1-ynyl, 3-hydroxypropyl, 3-pyridyl, 4-piperidyl,
 4-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 6-oxo-1H-pyridin-3-yl, cyclopropyl, pyrimidin-5-yl, 3-(*t*-
 butoxycarbonylamino)propyl or 3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl;

the other R^1 or R^2 is selected from methoxy or ethoxy.

- 10 R^3 is hydrogen;

R^4 is selected from fluoro, chloro, methyl and ethyl;

n is 1 or 2; wherein the values of R^4 are the same or different;

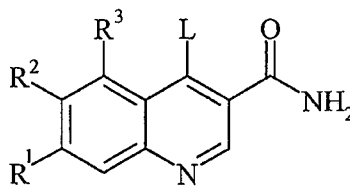
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 15 In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of the Examples or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of Examples 42, 43, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

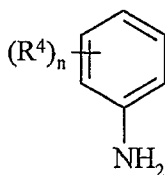
- 20 Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

Process a) reacting a compound of formula (II):



(II)

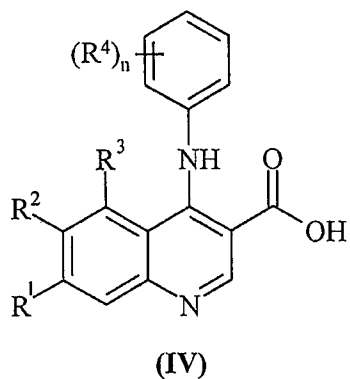
- 25 wherein L is a displaceable atom or group; with a compound of formula (III):



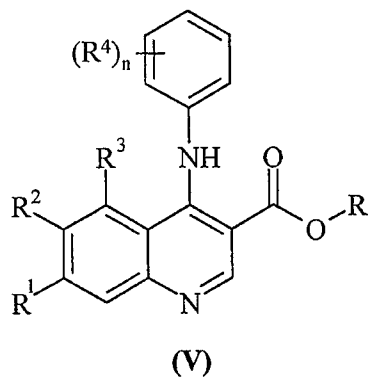
(III)

36

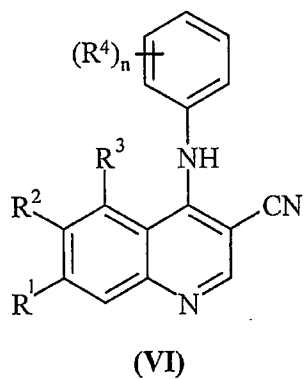
or

Process b) reacting a compound of formula (IV):

5 or an activated derivative thereof; with ammonia; or

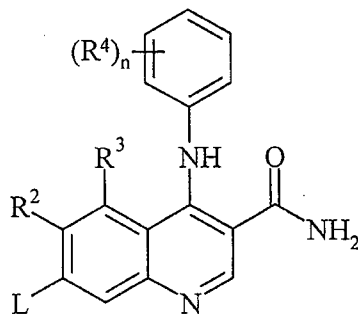
Process c) reacting a compound of formula (V):wherein R is C₁₋₆alkyl, in particular methyl and ethyl; with formamide and a base;

10 or

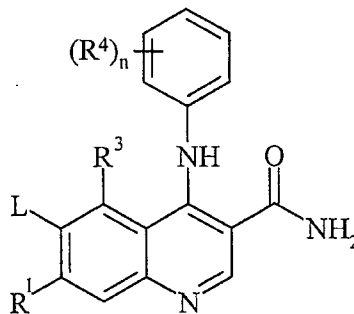
Process d) hydrolysis of a compound of formula (VI):

or

Process e) for compounds of formula (I) when one of R^1 and R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl, optionally substituted as stated herein above; by reaction of a compound of formula (VIIa) or (VIIb):

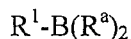


(VIIa)

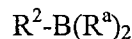


(VIIb)

wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (VIIIa) or (VIIIb):



(VIIIa)



(VIIIb)

wherein $-B(R^a)_2$ is a boronic acid derivative or trialkylborane;

and thereafter if necessary:

- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
- ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

L is a displaceable group, suitable values for L include chloro, bromo, tosyl and trifluoromethylsulphonyloxy.

$-B(R^a)_2$ is a boronic acid derivative, suitable examples of boronic acid derivatives include dihydroxyboryl, 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolanyl; a suitable example of a trialkylborane is 9-borabicyclo[3.3.1]nonyl.

Specific reaction conditions for the above reactions are as follows.

Process a) Compounds of formula (II) can be reacted with compounds of formula (III) in a solvent such as ethanol or dimethylformamide, usually under thermal conditions often in the range of 70 °C to 100 °C, and in some cases catalysed by the addition of acetic acid.

Alternatively, compounds of formula (II) can be reacted with compounds of formula (III) using coupling chemistry utilizing an appropriate catalyst and ligand such as $Pd_2(dba)_3$ and BINAP respectively and a suitable base such as sodium *tert*-butoxide or cesium carbonate. The reaction usually requires thermal conditions often in the range of 80 °C to 100 °C.

35

Compounds of formula (II) may be prepared by a modification of *Scheme 1* (see below).

Compounds of formula (III) are commercially available compounds or they are literature compounds or they are readily prepared by processes known to the person skilled in the art.

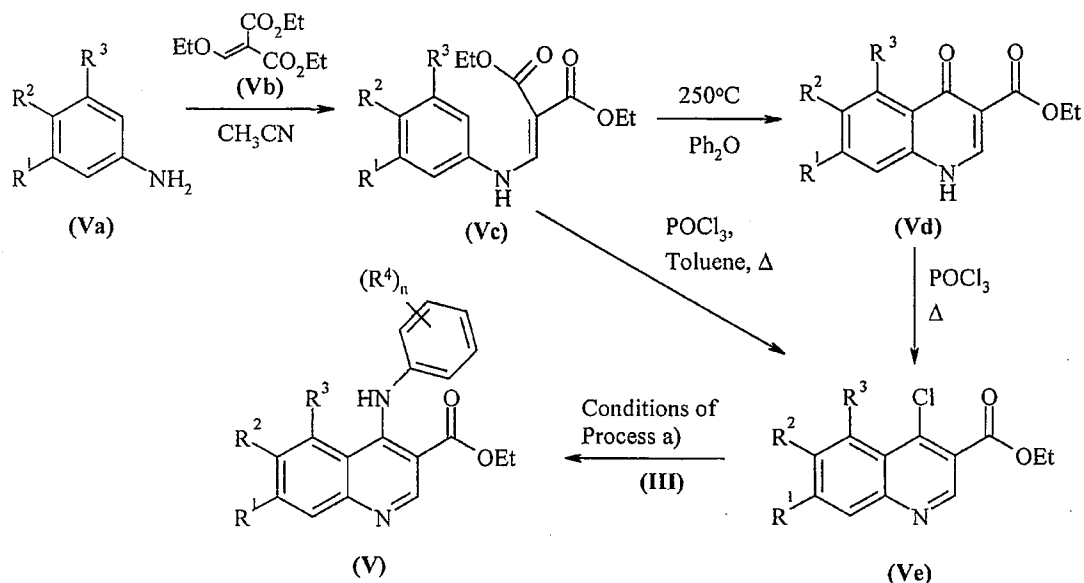
5 *Process b)* Acids of formula (IV) and ammonia may be coupled together in the presence of a suitable coupling reagent. Standard peptide coupling reagents known in the art can be employed as suitable coupling reagents, for example carbonyldiimidazole and dicyclohexylcarbodiimide, optionally in the presence of a catalyst such as dimethylaminopyridine or 4-
10 pyrrolidinopyridine, optionally in the presence of a base for example triethylamine, pyridine, or 2,6-di-*alkyl*-pyridines such as 2,6-lutidine or 2,6-di-*tert*-butylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran and dimethylformamide. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40 °C.

15 Suitable activated acid derivatives include acid halides, for example acid chlorides, and active esters, for example pentafluorophenyl esters. The reaction of these types of compounds with amines is well known in the art, for example they may be reacted in the presence of a base, such as those described above, and in a suitable solvent, such as those described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of
20 -40 to 40 °C.

Compounds of formula (IV) may be prepared by a modification of *Scheme 1* (see below).

Process c) Esters of formula (V) may be reacted together with formamide and a base. Preferably this reaction occurs sequentially, addition of the formamide first, followed by the
25 base. Suitable bases are alkoxide bases, for example methoxide and ethoxide bases, eg sodium methoxide. The reaction is typically performed at a temperature of 100 °C in a suitable solvent such as DMF.

Compounds of formula (V) may be prepared according to *Scheme 1*.



Scheme 1

Compounds of formula (Va) and (Vb) are commercially available compounds or they are literature compounds or they are readily prepared by processes known to the person skilled in the art.

Process d) Compounds of formula (VI) can be hydrolysed under standard acidic or basic conditions.

Compounds of formula (VI) may be prepared by a modification of Scheme 1.

Process e) Compounds of formula (VIIa) and (VIIb) can be reacted with boronic acid derivatives of formula (VIIIa) and (VIIIb) using a palladium catalyst and a base. A suitable catalyst is $Pd(PPh_3)_4$ and a suitable base is potassium carbonate. The reaction is typically performed at a temperature of $100^\circ C$, or under microwave conditions, in a suitable solvent system such as dioxane/water.

Compounds of formula (VIIa) and (VIIb) can be reacted with trialkylboranes of formula (VIIIa) and (VIIIb) under standard Suzuki conditions, for example using a Pd catalyst in the presence of a base in a suitable solvent, for example, DMF typically at $50^\circ C$.

Compounds of formula (VIIa) and (VIIb) may be prepared by a modification of Scheme 1.

Compounds of formula (VIIIa) and (VIIIb) are commercially available compounds or they are literature compounds or they are readily prepared by processes known to the person skilled in the art.

HO

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halo group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an

arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

Certain intermediates described herein are novel and these are provided as a further feature of the invention.

As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention possess anti-cancer activity which is believed to arise from the CSF-1R kinase inhibitory activity of the compounds. These properties may be assessed, for example, using the procedure set out below.

Biological Activity

Assay 1: CSF-1R *in vitro* AlphaScreen assay

Activity of purified CSF-1R was determined *in vitro* using an Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA)(Perkin Elmer), which measures phosphorylation of the CSF-1R substrate, biotinylated poly-glutamine-tyrosine peptide (pEY-HTRF CisBio 61GT0BLD), as described below. The His-tagged kinase domain of CSF-1R (i.e., amino acids

V2

568-912, GeneBank ID NM_005211; (see page 25 lines 13-19 of WO 2006/067445 for the sequence listing)) was purified from baculovirus infected SF+Express insect cells (1.4 x 10⁶ cells/ml), French pressed and chromatographed through subsequent Qiagen Ni-NTA, Superflow Mono Q HR 10/10, and Superdex 200 SEC columns. Typical yield was 245µg/l of cell pellet at >95% purity.

The phosphorylation of the CSF-1R substrate in the presence and absence of the compound of interest was determined. Briefly, 0.57 nM of purified CSF-1R, 5nM pEY substrate, and compound were preincubated in 1x buffer for 30 minutes at 25 °C. Reactions were initiated with addition of 90µM adenosine triphosphate (ATP) in 1x buffer and incubated at 25 °C for 60 minutes and reactions stopped by addition of 5µl of detection mix consisting of 136mM NaCl, 102mM ethylenediamine tetraacetic acid, 1.65mg/ml BSA, 40ug/ml Streptavidin donor beads (Perkin Elmer 6760002), 40ug/ml pTyr100 acceptor beads (Perkin Elmer 6760620). Plates were incubated at 25°C for 18 hours in the dark. Phosphorylated substrate was detected by an EnVision plate reader (Perkin Elmer) 680nm excitation, 520-620nm emission. Data was graphed and IC₅₀s calculated using Excel Fit (Microsoft).

Assay 2: CSF1R in-vitro AlphaScreen assay

Activity of purified CSF-1R was determined in-vitro using an Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) (Perkin Elmer, MA), which measures phosphorylation of CSF-1R substrate, biotinylated poly-glutamine-tyrosine peptide (pEY-HTRF CisBio 61GT0BLD), as described below. The His-tagged kinase domain of CSF-1R (i.e., amino acids 568-912, GeneBank ID NM_005211) was purified from baculovirus infected SF+Express insect cells (1.4 x 10⁶ cells/ml), French pressed and chromatographed through subsequent QIAGEN Ni-NTA, Superflow Mono Q HR 10/10, and Superdex 200 SEC columns. Typical yield was 322ug/l of cell pellet at >95% purity.

The phosphorylation of the CSF-1R substrate in the presence and absence of the compound of interest was determined. Briefly, 5ul of Enzyme/Substrate/adenosine triphosphate (ATP) mix consisting of 0.46nM of purified CSF-1R, 12nM pEY substrate, and 12mM ATP in 1.2x buffer was preincubated with 2ul of compound for 20 minutes at 25 °C. Reactions were initiated with 5ul of Metal mix consisting of 24mM MgCl₂ in 1.2x buffer and incubated at 25 °C for 90 minutes and reactions were stopped by addition of 5ul of Detection mix consisting of 20mM HEPES, 102mM ethylenediamine tetraacetic acid, 1.65mg/ml BSA, 136mM NaCl, 40ug/ml Streptavidin donor beads (Perkin Elmer, MA, Catalog #6760002), and 40ug/ml

phosphotyrosine-specific antibody coated acceptor beads (Perkin Elmer, MA, Catalog #6760620). Plates were incubated at 25°C for 18 hours in the dark. Phosphorylated substrate was detected by an EnVision plate reader (Perkin Elmer) 680nm excitation, 520-620nm emission. Data was graphed and IC₅₀s calculated using Excel Fit (Microsoft). When

- 5 tested in one or other of the above *in vitro* assays, the compounds of the present invention generally exhibited activity less than 30 μ M. For example the following results were obtained in an assay substantially similar to one or other of the assays described hereinabove:

Ex	Assay 1 IC ₅₀ (μ M)	Assay 2 IC ₅₀ (μ M)
1	0.002	
3	0.005	
8	0.020	
9	0.003	
10	0.023	
11	0.004	
12	0.004	
13	0.001	
14	0.008	
15	0.002	
16	0.005	
17	0.009	
18	<0.003	
19	0.008	
20	0.038	
21	0.018	
22	0.033	
23	0.022	
24	0.026	
25	0.007	
26	0.140	
27	0.065	
28	0.014	

Ex	Assay 1 IC ₅₀ (μ M)	Assay 2 IC ₅₀ (μ M)
29	0.057	
30	0.076	
31	0.043	
32	0.035	
33	0.096	
34	0.025	
35	0.061	
36	0.028	
37	0.440	
38	0.660	
39	<0.003	
40	0.007	
41	0.014	
42	0.005	
43	<0.0039	
44	<0.003	
45	<0.003	
46	0.018	0.022
47	0.004	
48	0.003	
49	0.007	
50	0.006	
51	0.010	

Ex	Assay 1 IC ₅₀ (μM)	Assay 2 IC ₅₀ (μM)
52		0.014
53		0.032
54		0.008
55	0.015	
56		0.030

Ex	Assay 1 IC ₅₀ (μM)	Assay 2 IC ₅₀ (μM)
57		0.071
58		0.052
59	0.007	
60		0.004

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository.

In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

The compound of formula (I) will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 1-1000 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose. Preferably a daily dose in the range of 10-100 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

We have found that the compounds defined in the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are effective anti-cancer agents which property is believed to arise from their CSF-1R kinase inhibitory properties. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by CSF-1R kinase, i.e. the compounds may be used to

45

produce a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment.

Thus the compounds of the present invention provide a method for treating cancer characterised by inhibition of CSF-1R kinase, i.e. the compounds may be used to produce an anti-cancer effect mediated alone or in part by the inhibition of CSF-1R kinase.

Such a compound of the invention is expected to possess a wide range of anti-cancer properties as aberrant expression of CSF1R and/or CSF1 has been observed in multiple human cancers and derived cell lines, including but not limited to, breast, ovarian, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors as well as haematological malignancies including, but not limited to, myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. Activating mutations have also been reported in haematopoietic and lymphoid tissue and lung cancer. Further, tumor associated macrophages have been associated with poor prognosis in multiple tumor types including, but not limited to, breast, endometrial, kidney, lung, bladder and cervical cancers, glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma. It is expected that a compound of the invention will possess anticancer activity against these cancers through direct effect on the tumor and/or indirectly through effect on tumor associated macrophages. Particularly the cancer is breast cancer. In another aspect of the invention, particularly the cancer is ovarian cancer.

In a further aspect of the invention, compounds of formula (I) may be also be of value in the treatment of certain additional indications. These indications include, but are not limited to tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease and Langerhans cell histiocytosis. A further aspect of the present invention therefore includes the treatment of one of more of these diseases, particularly arthritis including rheumatoid arthritis and osteoarthritis. These indications also include, but are not limited to chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis. Particularly this indication is osteoarthritis. In another aspect of the invention, particularly this indication is rheumatoid arthritis.

Thus according to this aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound
5 of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

According to this aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the
10 manufacture of a medicament for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the manufacture of a medicament for use in the treatment of breast, ovarian, bladder,
15 cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the manufacture of a medicament for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid
20 arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a
30 method for producing a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-cancer effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above.

5 According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell
10 carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein before.

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a
15 method of treating tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic
20 obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein before.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition
25 which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition
30 which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal such as man.

10 In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal such as man.

20 According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

According to this aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

25 According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

249

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis.

10 A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before, for the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before, for the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal
15 such as man.

A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before, for the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and
20 pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.

A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before, for the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including
25 myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as
30 defined herein before, for the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection

50

including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis.

The CSF-1R kinase inhibitory treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents :-

- (i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea; antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);
- (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuporelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5 α -reductase such as finasteride;
- (iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);
- (iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab [HerceptinTM] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]) , farnesyl transferase inhibitors, MEK inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-

bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

- 5 (v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin
- 10 $\alpha v \beta 3$ function and angiostatin);
- (vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 and WO02/08213;
- (vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such
- 15 as ISIS 2503, an anti-ras antisense;
- (viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or
- 20 radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy;
- (ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as
- 25 cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies;
- (x) cell cycle inhibitors including for example CDK inhibitors (eg flavopiridol) and other inhibitors of cell cycle checkpoints (eg checkpoint kinase); inhibitors of aurora kinase and other kinases involved in mitosis and cytokinesis regulation (eg mitotic kinesins); and histone
- 30 deacetylase inhibitors; and
- (xi) endothelin antagonists, including endothelin A antagonists, endothelin B antagonists and endothelin A and B antagonists; for example ZD4054 and ZD1611 (WO 96 40681), atrasentan and YM598.

52

Therefore, in a further aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a chemotherapeutic agent selected from:

- (i) one or more antiproliferative/antineoplastic drugs; and/or
- 5 (ii) one or more cytostatic agents; and/or
- (iii) one or more agents which inhibit cancer cell invasion; and/or
- (iv) one or more inhibitors of growth factor function; and/or
- (v) one or more antiangiogenic agents; and/or
- (vi) one or more vascular damaging agents; and/or
- 10 (vii) one or more antisense therapies; and/or
- (viii) one or more gene therapy approaches; and/or
- (ix) one or more immunotherapy approaches; and/or
- (x) one or more cell cycle inhibitors; and/or
- (xi) one or more endothelin antagonists.

15 Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described hereinbefore and the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (I) and
20 their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of CSF-1R kinase in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

In the above other pharmaceutical composition, process, method, use and medicament
25 manufacture features, the alternative and preferred embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

Examples

The invention will now be illustrated by the following non limiting examples in which, unless stated otherwise:

- 30 (i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature unless otherwise stated, that is, at a temperature in the range of 18-25°C;

- (ii) organic solutions were dried over anhydrous sodium sulphate or magnesium sulphate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30 mmHg) with a bath temperature of up to 60 °C;
- (iii) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;
- (iv) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;
- (v) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;
- (vi) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 400 MHz using perdeuterio dimethyl sulphoxide (DMSO-d₆) as solvent unless otherwise indicated;
- (vii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;
- (viii) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and
- (ix) mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is (MH)⁺;
- (x) where a synthesis is described as being analogous to that described in a previous example the amounts used are the millimolar ratio equivalents to those used in the previous example;
- (xi) the following abbreviations have been used:
- | | |
|-------|--------------------------------|
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamide; |
| EtOAc | ethyl acetate; |
| MeOH | methanol; |
| THF | tetrahydrofuran; |
| TBAF | tetrabutylammonium fluoride; |
| TFA | trifluoroacetic acid; |
| DMSO | dimethylsulphoxide; |
- (xii) "ISCO" refers to normal phase flash column chromatography using 12 g and 40 g pre-packed silica gel cartridges used according to the manufacturers instruction obtained from ISCO, Inc, 4700 superior street Lincoln, NE, USA.;

(xiii) "Gilson" refers to a YMC-AQC18 reverse phase HPLC Column with dimension 20 mm/100 and 50 mm/250 in water/MeCN with 0.1% TFA as mobile phase; and

(xiv) "Berger SFC" refers to supercritical fluid chromatography using a Diol SFC column 21.2 x 250 mm with 40% methanol as modifier, flow rate 60 mls/min, 40°C, pressure 100 bar.

5

Example 1

6-(3-Aminopropyl)-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide

A solution of *tert*-butyl (3-{3-(aminocarbonyl)-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinolin-6-yl}propyl)carbamate (Example 2; 500 mg, 0.96 mmol) in TFA:DCM (1:1, 10 mL) was stirred for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure, and the resulting oil was triturated with diethyl ether for 16 hours to give 204 mg solid. ¹H NMR: 10.94 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.81 (m, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H); *m/z*: 420.

15

Example 2

tert-Butyl (3-{3-(aminocarbonyl)-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinolin-6-yl}propyl)carbamate

To a solution of ethyl 6-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate (Intermediate 1; 600 mg, 1.10 mmol) and formamide (350 μ L, 8.8 mmol) in DMF (5 mL) at 100°C under nitrogen was added dropwise over 10 minutes a solution of NaOMe (0.5 M in MeOH, 6.5 mL, 3.28 mmol). After 16 hours at 100 °C, the reaction mixture was cooled, poured into brine (200 mL) and extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), concentrated under reduced pressure, and the residue was subjected to normal phase chromatography on the ISCO eluting with EtOAc to give 500 mg of an oil. *m/z*: 548.

25

Examples 3-7

The following compounds were prepared by a similar method to Example 2 using the appropriate starting materials.

Ex	Name	NMR / m/z	SM
3	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypropyl)quinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.78 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.92 (td, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.41 (t, 3 H); m/z 418	Intermediate 69
4	7-Ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 4.45 (t, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 3.65 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.32 (m, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 2.57 (q, 2 H), 2.50 (q, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.38 - 1.55 (m, 10 H), 1.16 (t, 3 H)	Intermediate 61
5	4-[(3,4-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.85 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 3.66 (dd, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.75 (t, 2 H), 1.74 - 1.85 (m, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 1.53 (m, 7 H)	Intermediate 62
6	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.92 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.78 (d, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 2.64 (t, 2 H), 1.66 - 1.76 (m, 4 H), 1.46 - 1.57 (m, 7 H)	Intermediate 63
7	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxamide	11.56 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 3 H), 7.32 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 1.76 (m, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.45 - 1.56 (m, 7 H)	Intermediate 64

Example 84-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(3-piperidin-1-ylpropyl)quinoline-3-carboxamide

To a solution of 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide (Example 14; 21 mg, 0.54 mmol) and triethylamine (735 μ L, 5.4 mmol) in THF (15 mL) at 0°C was added dropwise over 5 minutes a solution of mesyl chloride (42 μ L, 0.52 mmol) in THF (1 mL). After warming to RT over 1 hour, the reaction mixture was used in subsequent reactions.

To approximately one third of the above reaction mixture was added piperidine (532 μ L, 5.4 mmol). After 16 hours, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue partitioned between saturated potassium carbonate solution (20 mL) and EtOAc (20 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 30 mL), and the combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure to give 17 mg of an oil. ¹H NMR (CD₃OD): 8.76 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.55 (m, 4 H), 2.48 (t, 2 H), 2.41 (t, 2 H), 1.59 (m, 6 H), 1.45 (m, 2 H); *m/z*: 455.

Examples 9-13

The following compounds were prepared by methods similar to those for Example 8 using the appropriate starting materials.

Ex	Name	NMR	MS	SM
9	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-[3-(dimethylamino)propyl]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.76 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.04 (t, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.62 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H)	415	Example 14
10	6-[3-(Cyclopropylamino)propyl]-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.75 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.87 (t, 2 H), 2.55 (m, 3 H), 1.78 (m, 2 H), 0.74 (m, 4 H)	427	Example 14

57

Ex	Name	NMR	MS	SM
11	6-[3-(Cyclopropylamino)propyl]-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.72 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.99 (m, 2 H), 2.65 (m, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 0.83 (m, 4 H)	459	Example 15
12	4-[(3,4-Dichlorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(3-piperidin-1-ylpropyl)quinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.94 (t, 2 H), 2.77 (t, 2 H), 1.85 (m, 8 H)	487	Example 15
13	4-[(3,4-Dichlorophenyl)amino]-6-[3-(dimethylamino)propyl]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.77 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.08 (t, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.64 (t, 2 H), 1.84 (m, 2 H)	447	Example 15

Example 144-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide

- A solution of 6-(3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide (Intermediate 75, 350 mg, 0.7 mmol) in TBAF (1.0 M in THF, 3.6 mL) was stirred for 16 hours, poured into water (300 mL) and extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure to give 250 mg of an oil. ¹H NMR: 10.70 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 4.37 (t, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.29 (m, 2 H), 2.51 (t, 2 H), 1.46 (m, 2 H).

Examples 15-16

The following compounds were prepared by a similar method to Example 14 using the appropriate starting materials.

58

Ex	Name	NMR	MS	SM
15	4-[(3,4-Dichlorophenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.07 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.16 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H)	419	Intermediate 76
16	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypropyl)quinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.71 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 6.81 (m, 1 H), 4.11 (q, 2 H), 3.36 (t, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.38 (t, 3 H)	402	Intermediate 77

Examples 17-19

The following compounds were prepared by methods similar to those for Example 2 and Example 14, but without isolating the TBDMS ether amide prior to the deprotection step.

Ex	Name	NMR	MS	SM
17	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.25 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H)	404	Intermediate 66
18	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.55 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 6.69 (t, 1 H), 4.31 (t, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H)	404	Intermediate 67

Ex	Name	NMR	MS	SM
19	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.74 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.05 (t, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 4.33 (t, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.23 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 1.43 (m, 2 H)	420	Intermediate 65

Example 204-[(4-Ethylphenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide

A solution of 6-(3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}prop-1-yn-1-yl)-4-[(4-ethylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide (Intermediate 78, 0.30g, 0.61 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 5 mL, 5 mmol) was stirred for 16 hours. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (10 mL) and NaHCO₃ solution (25 mL), and the organic layer extracted and transferred to a pressure bottle with 10% palladium on carbon (30 mg). This was charged with 50 psi of H₂ gas and shaken for 1 hour at 25°C. The resulting black mixture was filtered through diatomaceous earth, concentrated onto silica, and purified by column chromatography (9:1 EtOAc : MeOH), to give 78 mg (33%) of a light yellow solid. ¹H NMR: 10.76 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 4.35 (t, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.26 (m, 2 H), 2.59 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H), 1.15 (t, 3 H); *m/z*: 380.

Example 214-[(4-Ethylphenyl)amino]-6-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide

A solution of 6-(3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}prop-1-yn-1-yl)-4-[(4-ethylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide (Intermediate 78, 200 mg, 0.41 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 5 mL, 5 mmol) was stirred for 16 hours. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (25 mL) and NaHCO₃ soln (25 mL), and the organic layer was extracted, concentrated under reduced pressure, and the residue purified by column chromatography (hexanes/EtOAc) to give 33 mg (21%) of a yellow solid. ¹H NMR: 10.62 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 6.91 (d, 2 H), 5.29 (t, 1 H), 4.23 (d, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 1.15 (t, 3 H); *m/z*: 376.

60

Example 227-Ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)quinoline-3-carboxamide

A solution of 7-ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propyl]quinoline-3-carboxamide (Example 4; 122 mg, 0.31 mmol), 4 N HCl in dioxane (2 mL), and MeOH (10 mL) was allowed to stand for 3 days. The solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between 1 N NaOH (15 mL) and EtOAc (15 mL). The aqueous layer was further extracted with EtOAc (3 x 20 mL), and the combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (EtOAc/MeOH), to give 25 mg of a gum. ¹H NMR (CD₃OD): 8.69 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.06 (d, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.85 (d, 2 H), 4.08 (q, 2 H), 3.31 (t, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 2.42 (t, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.37 (t, 3 H), 1.13 (t, 3 H); *m/z*: 394.

Examples 23-25

The following compounds were prepared by a method similar to Example 22 using the appropriate starting materials.

Ex	Name	NMR	MS	SM
23	4-[(3,4-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypropyl)quinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.84 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 2.72 (t, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.53 (t, 3 H)	434	Example 5
24	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypropyl)quinoline-3-carboxamide	10.85 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 1.48 (t, 3 H)	434	Example 6
25	4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypropyl)quinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.70 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.11 (q, 2 H), 3.39 (t, 2 H), 2.56 (t, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H)	418	Example 7

Example 26**6-Cyclopropyl-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide**

A mixture of 6-bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide (Intermediate 70; 297 mg, 0.62 mmol), cyclopropyl boronic acid (127 mg, 1.5 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (180 mg, 0.155 mmol), potassium phosphate (829 mg, 4 mmol) and a toluene/water mixture (10 mL, 20:1) was stirred for 16 hours at 100°C. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth, and washed with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified first with Berger supercritical fluid chromatography, and then by reverse phase chromatography on the Gilson to give 12 mg of product. ¹H NMR (CD₃OD): 8.82 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.18 (m, 1 H), 0.94 (m, 2 H), 0.38 (m, 2 H); *m/z*: 402.

Examples 27-30

The following compounds were prepared by a similar method to Example 26 using the appropriate starting materials.

Ex	Name	NMR	MS	SM
27	6-Cyclopropyl-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.83 (s, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 0.92 (m, 2 H), 0.31 (m, 2 H)	370	Intermediate 71
28	7-Cyclopropyl-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.77 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.39 (m, 1 H), 1.19 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H)	370	Intermediate 72
29	7-Cyclopropyl-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD ₃ OD 8.71 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 1.19 (m, 2 H), 0.89 (m, 2 H)	402	Intermediate 73

62

Ex	Name	NMR	MS	SM
30	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(6-methoxypyridin-3-yl)quinoline-3-carboxamide	10.72 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.69 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.34 (t, 3 H)	451	Intermediate 74

Example 314-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-pyridin-3-ylquinoline-3-carboxamide

- A mixture of 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide (Intermediate 74; 100 mg, 0.237 mmol), 3-pyridine boronic acid (35 mg, 0.28 mmol), caesium carbonate (154 mg, 0.47 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (27 mg, 10% mol) in dioxane/water (4 ml, 4:1) was heated under microwave conditions at 165°C for 30 minutes. The reaction mixture was purified by column chromatography (EtOAc, EtOAc:MeOH 70:30) and recrystallized from MeOH to give 63 mg (63%) of a white solid. ¹H NMR: 10.80 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.25 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 1.39 (t, 3 H); *m/z*: 421.

Examples 32-37

- The following compounds were prepared by a similar method to Example 31 from Intermediate 74 and the appropriate boronic acid.

Ex	Name	NMR	MS
32	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	10.66 (m, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.31 (q, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H)	439
33	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1H-pyrrol-2-yl)quinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.06 (m, 2 H), 4.30 (q, 2 H), 1.50 (t, 3 H)	409

Ex	Name	NMR	MS
34	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-pyrimidin-5-ylquinoline-3-carboxamide	10.69 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.75 (s, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.36 (t, 3 H)	422
35	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-pyridin-4-ylquinoline-3-carboxamide	10.75 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.63 (s, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.35 (t, 3 H)	421
36	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1H-pyrazol-4-yl)quinoline-3-carboxamide	14.80 (br s, 1 H), 11.60 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.00 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 1.52 (t, 3 H)	410
37	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoline-3-carboxamide	10.75 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.93 (d, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.45 (t, 3 H), 0.80 (d, 6 H)	466

Example 38

tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinolin-6-yl}-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate

- 5 A mixture of 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide (Intermediate 74; 0.63 g, 1.50 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (0.69 g, 2.25 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.35 g, 0.30 mmol), and potassium carbonate (0.52 g, 3.75 mmol) in dioxane (15 mL) and water (1 mL) under argon was heated to 100 °C for 6 hours. After cooling, the reaction
- 10 mixture was diluted with water (~100 mL), and extracted with EtOAc. The combined organic extract was dried (MgSO₄), filtered, and the crude product purified by column chromatography (EtOAc:MeOH, 4:1) to give 622 mg (79 %) of an off white solid. ¹H NMR: 10.76 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 5.52 (s, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.39 (s, 2 H), 2.27 (s, 2 H), 1.38 (m, 12 H);
- 15 *m/z* 525.

61

Example 394-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)quinoline-3-carboxamide

A solution of *tert*-butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinolin-6-yl}-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (Example 38, 0.21 g, 0.40 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) and TFA (4 mL) was stirred for 2 hours, then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL). The organic extract was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure, and the residue purified via reverse phase HPLC (acetonitrile/water) to give 161 mg (95 %) of the title compound. ¹H NMR 11.41 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.22 (s, 2 H), 2.53 (s, 2 H), 1.42 (t, 3 H); *m/z* 427.

Example 404-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-piperidin-4-ylquinoline-3-carboxamide

A solution of 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)quinoline-3-carboxamide (Example 39, 0.201 g, 0.473 mmol), TFA (2 mL) and triethylsilane (1 mL) was warmed to 50 °C for 24 hours before being concentrated under reduced pressure. The residue was purified via reverse phase HPLC (acetonitrile/water) to give 15 mg (7.5 %) of the title compound. *m/z* 427.

Example 416-(1-Acetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide

A solution of 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)quinoline-3-carboxamide (Example 39, 0.15 g, 0.353 mmol) and triethylamine (0.15 mL, 1.06 mmol) in CH₂Cl₂ was cooled to 0 °C and acetic anhydride (0.054 g, 0.529 mmol) was added dropwise. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 12 hours, then added to aqueous NaHCO₃ (25 mL) and extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic extract was dried (MgSO₄), filtered and concentrated under reduced pressure, and the residue purified via reverse phase HPLC (acetonitrile/water) to give 100 mg (61%) of the title compound. ¹H NMR 10.75 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.38 (m, 2 H),

7.28 (s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 5.50 (d, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 3.92 (d, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 2.35 (s, 1 H), 2.25 (s, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H); m/z 467.

Example 42

5 7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide

To a solution of ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate (Intermediate 15, 100 mg, 0.20 mmol) and formamide (0.100 mL) in THF (5 mL) was added a solution of NaOMe (0.40 mL, 0.5M in MeOH). The reaction was heated to reflux for 3 hours, cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse phase HPLC (acetonitrile/water) to give 70 mg (74 %) of the title compound. ^1H NMR 12.06 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.41 (d, 2 H), 3.06 (m, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.78 (d, 2 H), 1.44 (t, 5 H); m/z 437.

Example 43-58

The following compounds were prepared by a similar method to Example 42.

Ex	Name	NMR	MS	SM
43	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide	MeOD 8.82 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.87 (m, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 2.86 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.10 (m, 2 H), 1.68 (d, 2 H), 1.46 (t, 3 H), 1.34 (m, 2 H)	441	Intermediate 16
44	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide	11.55 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.48 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 4.27 (q, 2 H), 3.45 (d, 2 H), 3.10 (m, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 1.89 (d, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.45 (t, 3 H)	457	Intermediate 17

66

Ex	Name	NMR	MS	SM
45	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide	10.44 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.54 (s, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 4.25 (q, 2 H), 3.37 (d, 2 H), 3.04 (m, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 1.78 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.45 (t, 3 H)	473	Intermediate 18
46	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide	10.77 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 4.19 (q, 2 H), 2.94 (m, 4 H), 2.43 (m, 2 H), 1.64 (d, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.26 (m, 2 H), 1.04 (d, 6 H)	469	Intermediate 19
47	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide	10.93 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.92 (d, 2 H), 4.17 (q, 2 H), 2.81 (m, 4 H), 2.29 (m, 5 H), 1.55 (d, 2 H), 1.38 (t, 3 H), 1.12 (m, 2 H), 1.00 (d, 6 H)	465	Intermediate 20
48	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide	10.85 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.92 (m, 4 H), 2.45 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.64 (d, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.25 (m, 2 H), 1.03 (d, 6 H)	465	Intermediate 21
49	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide	10.95 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.71 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.11 (m, 2 H)	423	Intermediate 22

Ex	Name	NMR	MS	SM
50	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide	10.80 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (s, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.03 (m, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.48 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H)	443	Intermediate 23
51	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide	10.85 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.74 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.16 (m, 2 H)	427	Intermediate 24
52	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.96 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.74 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.10 (m, 2 H), 0.93 (d, 6 H)	451	Intermediate 25
53	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD ₂ Cl ₂ 10.51 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.83 (m, 1 H), 5.98 (br s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.03 (m, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.11 (d, 6 H)	455	Intermediate 26
54	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	CD ₂ Cl ₂ 10.49 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 6.13 (br s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.07 (m, 3 H), 2.93 (m, 1 H), 2.41 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.13 (d, 6 H)	471	Intermediate 27

Ex	Name	NMR	MS	SM
55	6-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.94 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.09 (m, 2 H), 2.55 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.64 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)	455	Intermediate 79
56	6-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxamide	11.10 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 4.20 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.60 (m, 2 H), 1.39 (m, 3 H), 0.89 (m, 2 H), One proton masked by solvent	465	Intermediate 80
57	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[1-(3-methoxypropanoyl)piperidin-4-yl]quinoline-3-carboxamide	CD ₂ Cl ₂ 10.63 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.88 (m, 1 H), 5.94 (br s, 2 H), 4.58 (m, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.04 (m, 2 H), 2.54 (m, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.64 (m, 2 H), 1.44 (t, 3 H), 1.01 (m, 2 H)	509	Intermediate 81
58	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-{1-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]piperidin-4-yl}quinoline-3-carboxamide	11.00 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 4.40 (m, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 3.95 (m, 1 H), 3.03 (m, 2 H), 2.65 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 1.41 (t, 3 H), 1.18 (d, 3 H), 0.91 (m, 2 H)	495	Intermediate 82

6d

Example 594-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)quinoline-3-carboxamide

To a suspension of 4-(2,4-difluorophenylamino)-7-ethoxy-6-(6-methoxypyridin-3-yl)quinoline-3-carboxamide (Example 30, 260 mg, 0.58 mmol) in acetonitrile (25 mL) at 0°C was added sodium iodide (0.094 mL, 2.31 mmol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (261 mg, 1.73 mmol). The cooling bath was removed, and after two hours stirring at RT gave no reaction, the reaction was heated to 50°C for 40 hours. Water (10 mL) was added, and the mixture washed with EtOAc (100 mL). The aqueous layer was filtered to give a yellow precipitate, which was washed with water and EtOAc to give 123 mg (49 %) of a yellow solid. ¹H NMR 11.94 (s, 1 H), 11.19 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.41 (m, 3 H), 7.15 (m, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.41 (t, 3 H); *m/z* 437.

Example 604-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide hydrochloride

A mixture of ethyl 6-(1-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)piperidin-4-yl)-4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate (Intermediate 86, 0.216 g, 0.36 mmol), formamide (0.144 mL, 3.62 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at 100°C for 3 hours. A solution of NaOMe (1.09 mL, 0.5M in MeOH, 0.54 mmol) was added, and after 6 hours heating, an additional portion of NaOMe (1.09 mL, 0.5M in MeOH, 0.54 mmol). The reaction mixture was stirred overnight, cooled, and tetrabutylammonium fluoride (0.362 mL, 1.0M in THF, 0.36 mmol) added. The reaction was incomplete after stirring overnight, and additional portions of tetrabutylammonium fluoride were added until no starting material remained. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (CH₂Cl₂ / 20% 2N NH₃ in MeOH). The crude product was dissolved in MeOH and converted to the HCl salt with a solution of HCl (4N in dioxane). The solvents were removed, and the residue was triturated with CH₃CN and filtered to give 70mg solid. ¹H NMR 10.72 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.16 (d, 1 H), 2.72 (m, 4 H), 2.36 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.02 (m, 2 H), one proton masked by solvent; *m/z* 453.

70

Preparation of starting materials

Intermediate 1

Ethyl 6-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate

A solution of *tert*-butyl {3-[(1*s*,5*s*)-9-borabicyclo[3.3.1]non-9-yl]propyl} carbamate (1.9 mmol) in THF (5 mL) was prepared from 9-BBN and *tert*-butyl allyl carbamate by the method of Suzuki et al (JACS, **1989**, *111*, 314-321). To this solution under N₂ was added K₂CO₃ (248 mg, 1.8 mmol), DMF (5 mL), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II) (117 mg, 0.14 mmol), and ethyl 6-bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate (Intermediate 2; 400 mg, 0.9 mmol). After 16 hours at 50°C, the reaction mixture was cooled, poured into brine (200 mL) and extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude oil was subjected to normal phase chromatography on the ISCO eluting with EtOAc/ 10%MeOH:EtOAc to give 500 mg of an oil. *m/z*: 519.

Intermediate 2

Ethyl-6-bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate

A mixture of ethyl 6-bromo-4-chloro-7-methoxyquinoline-3-carboxylate (Intermediate 28; 750 mg, 2.18 mmol), 3,4-dichloroaniline (389 mg, 2.4 mmol), and acetic acid (1 mL), in ethanol (50 mL) was heated to reflux for 1.5 hours. After cooling, the mixture was neutralized with 2N aqueous ammonia. The resulting solid was collected, washed with water followed by cold ethanol, and dried to give 700 mg solid. ¹H NMR: 8.89 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.98 (q, 2 H), 1.12 (t, 3 H); *m/z*: 470.

Intermediates 3-27

The following compounds were prepared by a similar method to Intermediate 2 using the appropriate starting materials. In some cases, after cooling and addition of aqueous ammonia, the resulting solution was concentrated and purified with silica chromatography.

71

Int	Compound	NMR / M/z	SM
3	Ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	435	Intermediate 28
4	Ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	452	Intermediate 35
5	Ethyl 6-bromo-4-[(4-ethylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	9.79 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.01 (d, 2 H), 3.99 (m, 5 H), 2.58 (m, 2 H), 1.15 (m, 6 H)	Intermediate 28
6	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	445	Intermediate 35
7	Ethyl 6-bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	9.62 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 7.50 (1 H, d), 7.47 (1 H, s), 7.24 (1 H, d), 6.96 (1 H, dd), 4.30 (2 H, q), 3.98 (2 H, q), 1.45 (3 H, t), 1.11 (3 H, t)	Intermediate 35
8	Ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate	485	Intermediate 35
9	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 35
10	Ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	471	Intermediate 28
11	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	454	Intermediate 28

72

Int	Compound	NMR / M/z	SM
12	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	453	Intermediate 28
13	Ethyl 7-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxylate	439	Intermediate 31
14	Ethyl 7-bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 31
15	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	467	Intermediate 37
16	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	470	Intermediate 37
17	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	487	Intermediate 37
18	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	503	Intermediate 37
19	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	499	Intermediate 38
20	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	494	Intermediate 38



Int	Compound	NMR / M/z	SM
21	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	494	Intermediate 38
22	Ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	452	Intermediate 39
23	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	472	Intermediate 39
24	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	456	Intermediate 39
25	Ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	480	Intermediate 40
26	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	484	Intermediate 40
27	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	500	Intermediate 40

Intermediate 28**Ethyl 6-bromo-4-chloro-7-methoxyquinoline-3-carboxylate**

This compound was described in WO 2002092571, and prepared in accordance with the procedures described in Burke T.R. et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425-432.

74

A solution of ethyl 6-bromo-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (Intermediate 29; 8.0 g, 0.025) in phosphorous oxychloride (100 mL) was heated under reflux overnight. After cooling, the solution was carefully poured into ~400 mL of ice water with stirring. The resulting mixture was made just basic with 2N NaOH and extracted with EtOAc.

- 5 The organic layer was washed with water, dried (Na_2SO_4), and concentrated under reduced pressure to give 8.0 g (93%) of a white solid. ^1H NMR: 9.14 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.42 (d, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H); m/z : 344.

Intermediate 29

- 10 Ethyl 6-bromo-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate

A solution of diethyl {[4-bromo-3-methoxyphenyl]amino}methylene}malonate (Intermediate 30; 11 g, 0.029 mol) in warm diphenyl ether (20 mL) was added dropwise over 15 minutes to refluxing diphenyl ether (180 mL). After 3 hours, the solution was cooled, diluted with hexane (200 mL), and the resulting precipitate collected to give 8.9 g (93%) of a white solid.

15

Intermediate 30

Diethyl {[4-bromo-3-methoxyphenyl]amino}methylene}malonate

- 20 To a solution of 4-bromo-3-methoxyaniline (25 g, 0.12 mol) in CH_3CN (150 mL) was added diethylethoxymethylene malonate (27 mL, 0.13 mol). After 20 hours, the solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in EtOAc. Hexane was added, and the resulting precipitate collected to give 37 g (80%) off-white solid. ^1H NMR: 10.68 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 4.11 (q, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 1.23 (m, 6 H); m/z : 372.

25

Intermediate 31

Ethyl 7-bromo-4-chloro-6-methoxyquinoline-3-carboxylate

- 30 A mixture of ethyl 7-bromo-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (Intermediate 32; 4.0 g, 11.6 mmol) and phosphorous oxychloride (80 mL) was heated at reflux for 2.5 hours. The solution was cooled, and poured carefully onto ice (800 g) with stirring. The mixture was carefully neutralized with 2N NaOH, and the resulting precipitate was filtered, washed with water and dried to give 3.8 g white solid. ^1H NMR (CDCl_3): 9.00 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H).

Intermediate 32**Ethyl 7-bromo-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate**

A solution of diethyl {[(3-bromo-4-methoxyphenyl)amino]methylene}malonate (Intermediate 33; 10 g, 0.027 mol) in warm diphenyl ether (100 mL) was added dropwise over 15 minutes to refluxing diphenyl ether (100 mL). After 3 hours, the reaction mixture was cooled, and petroleum ether (120 mL) was added to the solid material, which was filtered and washed with hexane to give 8 g white solid. ¹H NMR: 8.54 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 1.28 (t, 3 H).

Intermediate 33**Diethyl {[(3-bromo-4-methoxyphenyl)amino]methylene}malonate**

A solution of 3-bromo-4-methoxyaniline (Intermediate 34; 8.3 g, 40.9 mmol) and diethyl ethoxymethylenemalonate (8.85 mL, 44.2 mmol) in CH₃CN (60 mL) was stirred for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure. Recrystallization of the residue from hexane gave 11 g white solid. ¹H NMR (CDCl₃): 10.98 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.29 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 1.37 (m, 6 H).

Intermediate 34**3-Bromo-4-methoxyaniline**

The title compound was prepared according to the procedure in Liu Y.-Y. and Munich, M., *J. Label Compd Radiopharm.*, 18 (1981), 791-797.

Intermediate 35**Ethyl 6-bromo-4-chloro-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate**

To a solution of diethyl {[(4-bromo-3-ethoxyphenyl)amino]methyl}malonate (Intermediate 36; 52.9 g, 0.137 mol) in toluene (125 mL) was added POCl₃ (209.9 g, 125 mL, 1.37 mol). The reaction mixture was stirred at 110°C for 48 hours, cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was carefully treated with sat. NaHCO₃ solution until no more gas was evolved, and the resulting solid was filtered, washed with sat. NaHCO₃ and water, and then slurried in hot MeOH (~200 mL), cooled and filtered to give 42 g of an orange solid.

Intermediate 36Diethyl {[4-bromo-3-ethoxyphenyl]amino[methyl]}malonate

A solution of 4-bromo-3-ethoxyaniline (21 g, 0.1 mol) and diethyl ethoxymethylenemalonate (19 mL, 0.1 mol) in CH₃CN (150 mL) was stirred for 2 hours and then heated to 75°C for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue recrystallized from hexane to give 25 g of white solid, which was used without further purification.

Intermediate 3710 Ethyl 4-chloro-7-ethoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate

Diethyl ({[3-ethoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}methylene)malonate (Intermediate 41, 1.1 g, 2.71 mmol) in POCl₃ (15 mL) was heated to reflux for 48 hours. After cooling, the POCl₃ was removed under reduced pressure and the residue added to aqueous sodium bicarbonate (100 mL) and extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The combined organic 15 extract was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield 0.81 g (80 %) of the title compound, used without further purification. *m/z* 378.

Intermediates 38-40

The following compounds were prepared by a similar method to Intermediate 37 using 20 the appropriate starting materials.

Int	Compound	M/z	SM
38	Ethyl 4-chloro-7-ethoxy-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	406	Intermediate 42
39	Ethyl 4-chloro-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate	363	Intermediate 43
40	Ethyl 4-chloro-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	393	Intermediate 44

Intermediate 41Diethyl ({[3-ethoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}methylene)malonate

To a solution of [3-ethoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amine hydroiodide 25 (Intermediate 45, 1.2 g, 3.31 mmol) in acetonitrile (15 mL) was added triethylamine (0.92 mL, 6.62 mmol) and diethyl (ethoxymethylene)malonate (0.695 mL, 3.47 mmol). The

reaction was stirred for 16 hours, added to aqueous sodium bicarbonate (100 mL) and extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The combined organic extract was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified with silica chromatography, eluting with EtOAc/hexanes (1:1) to give 1.1 g (82 %) of an off white solid.

5 *m/z* 406.

Intermediates 42-44

The following compounds were prepared by a similar method to Intermediate 41 using the appropriate starting materials.

Int	Compound	M/z	SM
42	Diethyl ({[3-ethoxy-4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}methylene)malonate	434	Intermediate 46
43	Diethyl ({[3-methoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amino}methylene)malonate	391	Intermediate 47
44	Diethyl ({[4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-3-methoxyphenyl]amino}methylene)malonate	419	Intermediate 48

10

Intermediate 45

[3-Ethoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amine hydroiodide

To a 500 mL Parr bottle charged with 4-(2-ethoxy-4-nitrophenyl)-1-methylpyridinium iodide (Intermediate 51, 1.5 g, 3.88 mmol) and MeOH (100 mL) was added PtO₂ (375 mg).

15 The vessel was placed on a Parr shaker, purged three times with H₂, and charged to 50 psi H₂. The reaction was shaken for 24 hours, then purged with nitrogen, and filtered through a bed of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 1.3 g (97 %) of the title compound, used without further purification. *m/z* 235.

Intermediates 46-48

The following compound was prepared by a similar method to Intermediate 45 using the appropriate starting materials.

Int	Compound	M/z	SM
46	[3-Ethoxy-4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl]amine	263	Intermediate 49
47	3-Methoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]amine hydroiodide	221	Intermediate 53

20

Int	Compound	M/z	SM
48	[3-Methoxy-4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)phenyl]amine	249	Intermediate 50

Intermediate 494-(2-Ethoxy-4-nitrophenyl)-1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

To a solution of 4-(2-ethoxy-4-nitrophenyl)-1-isopropylpyridinium iodide (Intermediate 52, 1.0 g, 2.41 mmol) in MeOH (20 mL) was added sodium borohydride (0.32 g, 8.44 mmol) in portions. The reaction was stirred for 1 hour, and acetone (5 mL) was added to destroy excess sodium borohydride. The solvents were removed under reduced pressure, and the residue dissolved in EtOAc (50 mL), added to aqueous sodium bicarbonate (100 mL), and extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The combined organic extract was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give (0.64 g, 91 %) of the title compound, used without further purification. *m/z* 291.

Intermediate 50

The following compound was prepared by a similar method to Intermediate 49 using the appropriate starting materials.

Int	Compound	M/z	SM
50	4-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	277	Intermediate 54

Intermediate 514-(2-Ethoxy-4-nitrophenyl)-1-methylpyridinium iodide

To a solution of 4-(2-ethoxy-4-nitrophenyl)pyridine (Intermediate 55, 1.0 g, 4.09 mmol) in acetonitrile (20 mL) was added methyl iodide (1.16 g, 8.18 mmol). The reaction was stirred at 40 °C for 12 hours, then cooled and diluted with diethyl ether (200 mL). The resulting precipitate was filtered, washed with additional diethyl ether (100 mL), and dried to give 1.65 g (99 %) of the title compound, used without further purification. *m/z* 260.

Intermediates 52-54

The following compounds were prepared by a similar method to Intermediate 51 using the appropriate starting materials.

Int	Compound	M/z	SM
52	4-(2-Ethoxy-4-nitrophenyl)-1-isopropylpyridinium iodide	288	Intermediate 55
53	4-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-1-methylpyridinium iodide	245	Intermediate 56
54	4-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-1-isopropylpyridinium iodide		Intermediate 56

Intermediate 554-(2-Ethoxy-4-nitrophenyl)pyridine

A mixture of 1-bromo-2-ethoxy-4-nitrobenzene (5.0 g, 20.32 mmol), pyridin-4-ylboronic acid (2.50 g, 20.32 mmol), potassium carbonate (8.4 g, 60.96 mmol), and Pd(PH₃)₄ (4.0 g, 5.08 mmol) in dioxane (60 mL) and water (6 mL) was heated to 90 °C for 24 hours under an atmosphere of argon. The reaction was cooled, diluted with water (100 mL) and extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The combined organic extract was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified with silica chromatography, eluting with EtOAc/hexanes (1:1) to give 3.2 g (65 %) of an off white solid. *m/z* 245.

Intermediate 56

The following compound was prepared by a similar method to Intermediate 55 using the appropriate starting materials.

Int	Compound	M/z	SM
56	4-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)pyridine	231	1-bromo-2-methoxy-4-nitrobenzene

Intermediate 57Ethyl 6-(3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)propyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate

A solution of {3-[(1*s*,5*s*)-9-borabicyclo[3.3.1]non-9-yl]propoxy}(*tert*-butyl)dimethylsilane (0.55 mmol) in THF (~5 mL) was prepared according to the procedure of Suzuki et al (JACS, **1989**, *111*, 314-321). To this solution under N₂ was added K₂CO₃ (69 mg, 0.5 mmol), DMF (3 mL), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II) (28 mg, 0.34 mmol) and ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-

carboxylate (Intermediate 3; 110 mg, 0.25mmol). After 4 hours at 50°C, another aliquot of Pd catalyst (14 mg) and K₂CO₃ (69 mg) was added, and after an additional 16 hours the reaction mixture was cooled, poured into brine (200 mL) and extracted with EtOAc (3 x 40mL). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane : EtOAc) to give 100 mg of an oil. *m/z*: 531.

Intermediates 58-67

The following compounds were prepared by a similar method to Intermediate 57.

Int	Compound	M/z	SM
58	Ethyl 6-(3-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 2
59	Ethyl 6-(3-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 4
60	Ethyl 4-chloro-7-ethoxy-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxylate	422	Intermediate 35
61	Ethyl 7-ethoxy-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxylate	507	Intermediate 6
62	Ethyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxylate	547	Intermediate 7
63	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxylate	547	Intermediate 8
64	Ethyl 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxylate	531	Intermediate 9
65	Ethyl 6-(3-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	564	Intermediate 10
66	Ethyl 6-(3-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate		Intermediate 11
67	Ethyl 6-(3-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate	547	Intermediate 12

¹H NMR: 9.57 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.23-7.36 (m, 3 H), 6.98 (m, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.55 (t, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H)

Intermediate 68

Ethyl 6-(3-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)prop-1-yn-1-yl)-4-[(4-ethylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate

A solution of ethyl 6-bromo-4-[(4-ethylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate (Intermediate 5; 1.0 g, 2.33 mmol), triethylamine (11.6 mL), palladium-tetrakis(triphenylphosphine) (0.269 g, 0.233 mmol), and *tert*-butyldimethyl(2-propynyloxy)silane (0.94 mL, 4.65 mmol) was heated at 60°C for 24 hours. A further portion of *tert*-butyldimethyl(2-propynyloxy)silane (1 mL) was added and heating continued for 48 hours. After cooling, EtOAc (20 mL) and water (60 mL) was added, the aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were concentrated onto silica and purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc) to give 0.72 g (60%) of a yellow solid. ¹H NMR: 9.88 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 7.00 (d, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.10 (q, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.60 (m, 2 H), 1.15 (t, 6 H), 0.85 (s, 9 H), -0.05 (s, 6 H).

Intermediate 69

Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(3-hydroxypropyl)quinoline-3-carboxylate

A mixture of ethyl 4-chloro-7-ethoxy-6-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]quinoline-3-carboxylate (Intermediate 60; 600 mg, 1.42 mmol) and 3-chloro-2-fluoroaniline (156 µL, 1.42 mmol) in EtOH (30 mL) was heated at reflux for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between 0.5N NaOH (100 mL) and EtOAc (100 mL). The aqueous phase was re-extracted with EtOAc (2 x 100 mL) and the combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure, and the residue purified by column chromatography (Hexanes/EtOAc) to give 134 mg of an off-white solid. ¹H NMR: 9.56 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.94 (t, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 4.11 (q, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 2.61 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.42 (t, 3 H), 1.21 (t, 3 H); *m/z*: 447.

Intermediates 70-78

The following compounds were prepared by a similar method to Example 2 using the appropriate starting materials.

Int	Compound	NMR / m/z	SM
70	6-Bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	442	Intermediate 2
71	6-Bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide		Intermediate 3
72	7-Bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxamide		Intermediate 13
73	7-Bromo-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-6-methoxyquinoline-3-carboxamide		Intermediate 14
74	6-Bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide	10.60 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H)	Intermediate 4
75	6-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	502	Intermediate 57
76	6-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-[(3,4-dichlorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.20 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.55 (t, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 0.85 (s, 9 H), -0.03 (m, 6 H)	Intermediate 58
77	6-(3-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}propyl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxyquinoline-3-carboxamide		Intermediate 59

Int	Compound	NMR / m/z	SM
78	6-(3-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}prop-1-yn-1-yl)-4-[(4-ethylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxamide	10.76 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.57 (m, 2 H), 1.13 (t, 3 H), 0.81 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); m/z 490	Intermediate 68

Intermediate 79

Ethyl 6-(1-acetylpiperidin-4-yl)-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate

5 A solution of ethyl 4-(2,4-difluorophenylamino)-7-methoxy-6-(piperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate (Intermediate 83, 0.298g, 0.67 mmol) and acetic anhydride (0.127 mL, 1.35 mmol) in dichloromethane (5 mL) was stirred for 20 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue purified by column chromatography (dichloromethane/EtOAc) to give 0.100g solid. *m/z*: 484.

10

Intermediates 80-82

The following compound was prepared by a similar method to Intermediate 79 using the appropriate starting materials.

Int	Compound	M/z	SM
80	Ethyl 6-(1-acetylpiperidin-4-yl)-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]quinoline-3-carboxylate	494	Intermediate 84
81	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[1-(3-methoxypropanoyl)piperidin-4-yl]quinoline-3-carboxylate	538	Intermediate 84
82	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-{1-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]piperidin-4-yl}quinoline-3-carboxylate	524	Intermediate 84

15

gh

Intermediate 83Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-piperidin-4-ylquinoline-3-carboxylate

To a solution of ethyl 4-(2,4-difluorophenylamino)-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxylate (Intermediate 24, 0.301 g, 0.66 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was added 1-chloroethyl chloroformate (0.214 mL, 1.98 mmol) and triethylamine (0.092 mL, 0.66 mmol). The reaction mixture was stirred at 75°C for 2 hours and concentrated under reduced pressure. MeOH (10 ml) was added, the reaction was stirred at 55°C over 72 hours and concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane and saturated NaHCO₃ solution. The aqueous phase was re-extracted with dichloromethane and the combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give 0.298g brown solid, used without further purification.

Intermediates 84-85

The following compounds were prepared by a similar method to Intermediate 83 using the appropriate starting materials.

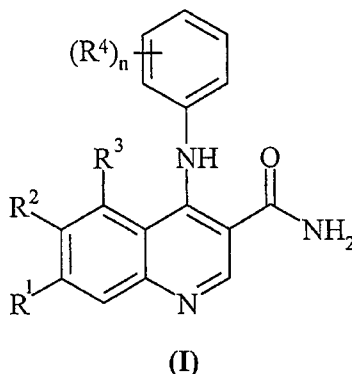
Int	Compound	M/z	Compound
84	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-piperidin-4-ylquinoline-3-carboxylate	452	Intermediate 15
85	Ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-piperidin-4-ylquinoline-3-carboxylate	438	Intermediate 22

Intermediate 86Ethyl 6-[1-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)piperidin-4-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxyquinoline-3-carboxylate

To a solution of ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-piperidin-4-ylquinoline-3-carboxylate (Intermediate 85, 0.10 g, 0.23 mmol) and (*tert*-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde (0.174 mL, 0.91 mmol) in methanol (5 mL) was added sodium triacetoxymethylborohydride (0.194 g, 0.91 mmol). The reaction was stirred for 24 hours, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue purified by column chromatography (CH₂Cl₂ / MeOH) to give 0.133g yellow solid. *m/z*: 596.

Claim

1. A compound of formula (I):



5

wherein:

one of **R¹** and **R²** is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶; and

the other **R¹** or **R²** is selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)amino, C₁₋₆alkanoylamino, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by one or more R⁷; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁸;

R³ is hydrogen, or halo;

R⁴ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, *N*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R⁴ may be optionally substituted on carbon by one or more R⁹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁰;

or wherein if two R^4 groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring; wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R^{11} ; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{12} ;

n is 0-3; wherein the values of R^4 are the same or different;

R^5 , R^7 , R^9 and R^{11} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^{13} - or heterocyclyl- R^{14} -; wherein R^5 , R^7 , R^9 and R^{11} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{15} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{16} ;

R^{13} and R^{14} are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{17})-, -C(O)-, -N(R^{18})C(O)-, -C(O)N(R^{19})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{20})- or -N(R^{21})SO₂-; wherein R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and s is 0-2;

R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} and R^{16} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} and R^{16} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{22} ; and

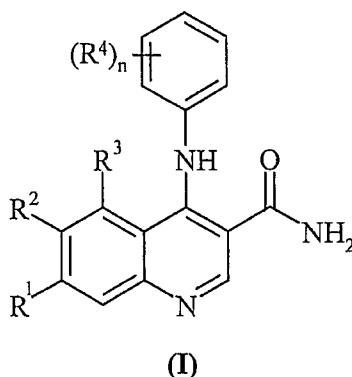
R^{15} and R^{22} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, N -methyl- N -ethylamino, acetylamino, N -methylcarbamoyl, N -ethylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, N,N -diethylcarbamoyl, N -methyl- N -ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphanyl, ethylsulphanyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N -methylsulphamoyl, N -ethylsulphamoyl, N,N -dimethylsulphamoyl, N,N -diethylsulphamoyl or N -methyl- N -ethylsulphamoyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that if R¹ is phenyl or pyrid-4-yl, R² is not hydrogen.

2. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1 wherein one of R¹ and R² is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl; wherein this R¹ or R² may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶; and
- the other R¹ or R² is selected from C₁₋₆alkoxy;
- R⁵ is selected from hydroxy, amino, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, carbocyclyl-R¹³- or heterocyclyl-R¹⁴-;
- R¹³ and R¹⁴ are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R¹⁷)-; wherein R¹⁷ is hydrogen;
- R⁶ is selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl; wherein R⁶ may be optionally substituted on carbon by one or more R²²; and
- R²² is selected from hydroxy or methoxy.

3. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in either claim 1 or claim 2 wherein R³ is hydrogen.
4. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-3 wherein R⁴ is selected from halo and C₁₋₆alkyl.
5. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-4 wherein n is 1 or 2; wherein the values of R⁴ are the same or different.

6. A compound of formula (I):

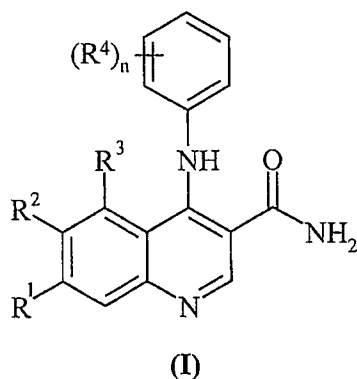


wherein:

- 5 one of R^1 and R^2 is selected from 1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidyl, 1-(3-methoxypropanoyl)-4-piperidyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]-4-piperidyl, 1-acetyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 1-acetyl-4-piperidyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrrol-2-yl, 1-isobutylpyrazol-4-yl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-methyl-4-piperidyl,
- 10 1-tert-butoxycarbonyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl, 3-(1-piperidyl)propyl, 3-(cyclopropylamino)propyl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, 3-aminopropyl, 3-dimethylaminopropyl, 3-hydroxyprop-1-ynyl, 3-hydroxypropyl, 3-pyridyl, 4-piperidyl, 4-pyridyl, 6-methoxy-3-pyridyl, 6-oxo-1H-pyridin-3-yl, cyclopropyl, pyrimidin-5-yl, 3-(*t*-butoxycarbonylamino)propyl or 3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl;
- 15 the other R^1 or R^2 is selected from methoxy or ethoxy.
 R^3 is hydrogen;
 R^4 is selected from fluoro, chloro, methyl and ethyl;
 n is 1 or 2; wherein the values of R^4 are the same or different;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

7. A compound of formula (I):



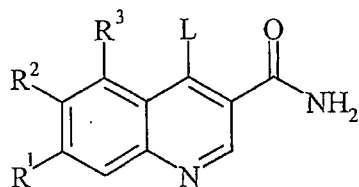
selected from:

- 5 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide;
- 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide;
- 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide;
- 10 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide;
- 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide;
- 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-
- 15 carboxamide;
- 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(1-methylpiperidin-4-yl)quinoline-3-carboxamide;
- 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide;
- 20 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide; and
- 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxyquinoline-3-carboxamide;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

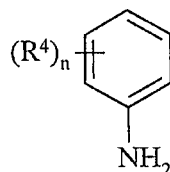
8. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in claim 1, which process comprises:

Process a) reacting a compound of formula (II):



(II)

wherein L is a displaceable atom or group; with a compound of formula (III):

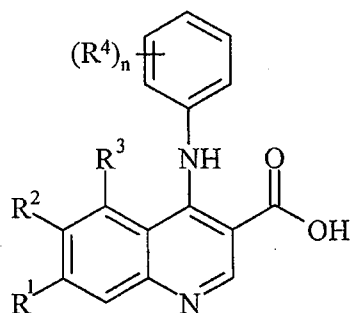


(III)

5

or

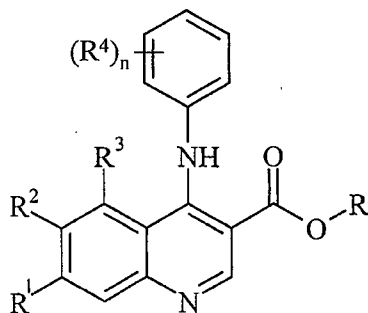
Process b) reacting a compound of formula (IV):



(IV)

10 or an activated derivative thereof; with ammonia; or

Process c) reacting a compound of formula (V):



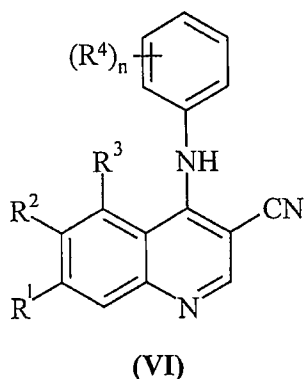
(V)

wherein R is C₁₋₆alkyl, in particular methyl and ethyl; with formamide and a base;

15 or

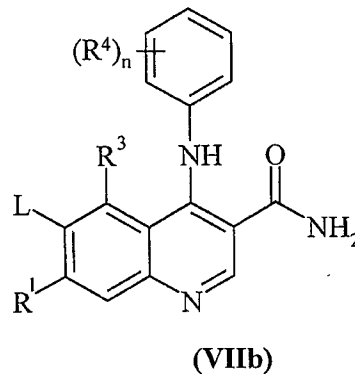
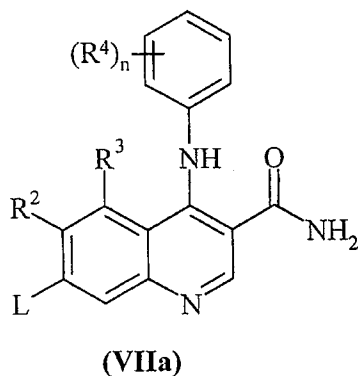
Process d) hydrolysis of a compound of formula (VI):

al



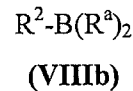
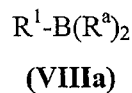
or

- Process e)* for compounds of formula (I) when one of R^1 and R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl or carbon-linked heterocyclyl, optionally substituted as stated herein above; by reaction of a compound of formula (VIIa) or (VIIb):



wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (VIIIa) or (VIIIb):

10



wherein $-B(R^a)_2$ is a boronic acid derivative or trialkylborane;

and thereafter if necessary:

- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
- 15 ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

9. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in association
- 20 with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

d2

10. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, for use as a medicament.
11. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in the manufacture of a medicament for the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.
12. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in the manufacture of a medicament for the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.
13. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in the manufacture of a medicament for the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.
14. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in the manufacture of a medicament for the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.
15. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in the manufacture of a medicament for the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic

03

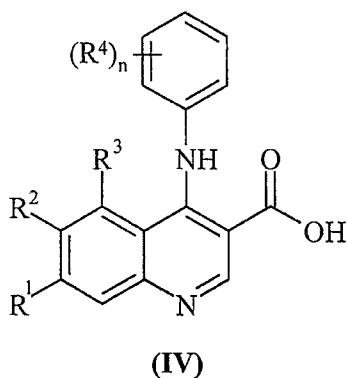
obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis.

16. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.
17. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.
18. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries in a warm-blooded animal such as man.
19. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal such as man.
20. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, in association

94

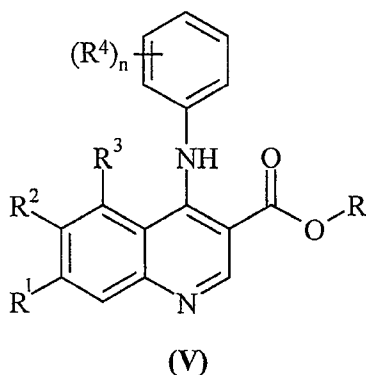
- with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis;
- 5 inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal such as man.
- 10 21. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, for the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.
- 15 22. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, for the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.
- 20 23. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, for the treatment of melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries.
- 25 24. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, for the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic
- 30 lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

25. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, for the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis.
- 10 26. A compound of formula (IV):



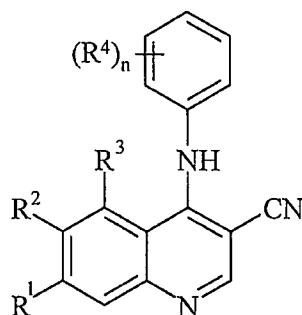
wherein R₁-R₄ and n are as defined in any one of claims 1-7.

- 15 27. A compound of formula (V):



wherein R is C₁₋₆alkyl and R₁-R₄ and n are as defined in any one of claims 1-7.

28. A compound of formula (VI):



(VI)

wherein R₁-R₄ and n are as defined in any one of claims 1-7.

5

29. A method for producing a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7.

10

30. A method for producing an anti-cancer effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7.

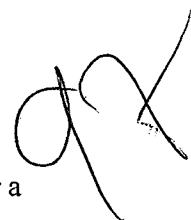
15

31. A method of treating melanoma, papillary thyroid tumours, cholangiocarcinomas, colon cancer, ovarian cancer, lung cancer, leukemias, lymphoid malignancies, carcinomas and sarcomas in the liver, kidney, bladder, prostate, breast and pancreas, and primary and recurrent solid tumours of the skin, colon, thyroid, lungs and ovaries in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7.

20

32. A method of treating breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular

25



lymphoma in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7.

- 5 33. A method of treating tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic
- 10 obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7.

15

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Bureau International



(43) Fecha de publicación internacional
15 de Mayo de 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/056148 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 215/54 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/GB2007/004263

(22) Fecha de presentación internacional:

8 de Noviembre de 2007 (08.11.2007)

(25) Idioma de presentación:

Inglés

(26) Idioma de publicación:

Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:

60/865,245 10 de Noviembre de 2006 (10.11.2006) US
60/916,182 4 de Mayo de 2007 (04.05.2007) US

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BI, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MT, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG solamente): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Solicitante (para MG solamente): **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (para US solamente): **DAKIN, Leslie** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **DALY, Kevin** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **DEL VALLE, David** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

GERO, Thomas [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **OGOE, Claude, Afona** [GH/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **SCOTT, David** [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **ZHENG, Xiaolan** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

(74) Mandatario: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): 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.

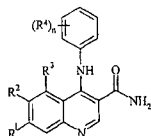
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS

(54) Título: COMPUESTOS QUÍMICOS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to chemical compounds of formula (I): or pharmaceutically acceptable salts thereof which possess CSF-1R kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti cancer activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti cancer effect in a warm blooded animal such as man.

(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos químicos de fórmula (I): o a sus sales farmacéuticamente aceptables que poseen actividad inhibitoria de la quinasa CSF-1R y que en consecuencia son útiles por su actividad anticancerígena y por lo tanto en métodos de tratamiento del organismo humano o animal. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de dichos compuestos químicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para utilizar en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

COMPUESTOS QUÍMICOS

La invención se refiere a compuestos químicos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad inhibitoria de la quinasa receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF-1R) y que son en consecuencia útiles por su actividad anticancerígena y por lo tanto en métodos de tratamiento del organismo humano o animal. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de dichos compuestos químicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para utilizar en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

Los receptores tirosina quinasa (RTK) son una subfamilia de proteínas quinasa que tienen un papel fundamental en la señalización celular y que participan en una serie de procesos relacionados con el cáncer que incluyen proliferación celular, supervivencia, angiogénesis, invasión y metástasis. Se cree que existen al menos 96 RTK diferentes incluido CSF-1R.

CSF-1R o c-fms fue identificado originalmente como el oncogen v-fms del virus del sarcoma felino. CSF-1R es un integrante de la clase III de RTK junto con c-Kit, la tirosina quinasa 3 similar a fms (Flt3) y los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas α y β (PDGFR α y PDGFR β). Todas esas quinasas fueron implicadas en el proceso de carcinogénesis. CSF-1R se expresa normalmente como una proteína transmembranaria inmadura de 130 kDa y en última instancia resulta en una proteína glucosilada madura unida a la superficie celular a través de N, de 145-160 kDa. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF o CSF-1), el ligando de CSF-1R, se une al receptor produciendo dimerización, autofosforilación del receptor y la consiguiente activación de las cascadas de transducción de la señal corriente abajo (C.J. Sherr, Biochim Biophys Acta, 1988, 948: 225-243).

CSF-1R se expresa normalmente en células mieloides del linaje fagocítico mononuclear y sus progenitores de la médula ósea así como en las células epiteliales de los ductos y alvéolos del tejido de la mama lactante, pero no en el de la mama en reposo normal. La activación de CSF-1R estimula la proliferación, supervivencia, motilidad y diferenciación de células del linaje de monocitos/macrófagos. El macrófago maduro desempeña un papel fundamental en el desarrollo normal del tejido y la defensa inmunitaria (F.L. Pixley and E.R. Stanley, Trends in Cell Biology, 2004, 14(11): 628-638). Por ejemplo, los osteoblastos

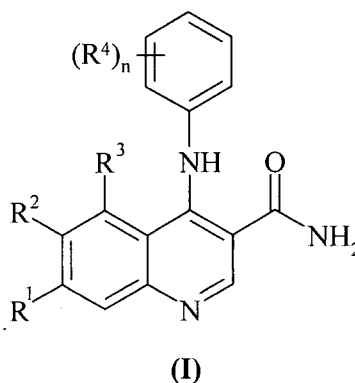
segregan CSF-1 y activan al receptor en los progenitores osteoclásticos produciendo la diferenciación en los osteoclastos maduros (S.L. Teitelbaum, Science, 2000, 289: 1504-1508).

El eje CSF-1R tiene un papel fundamental en el desarrollo de la placenta, la implantación embrionaria, el desarrollo ductal y lóbuloalveolar de la glándula mamaria y la lactación (E.

5 Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

La transfección del CSF-1R con o sin CSF-1 induce la transformación y la carcinogénesis *in vivo* de NIH3T3 (Rat2 y células granulosas ováricas. Los mecanismos de señalización autócrinos y/o parácrinos han sido implicados en la activación de CSF-1R en el epitelio tumoral y los macrófagos asociados a tumores. Se encontraron expresión y activación aberrantes de CSF-1R y/o su ligando en leucemia mieloide, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio y una diversidad de otros tipos de cáncer humanos. Una serie de estudios demostraron que la sobreexpresión de CSF-1R se asocia con una mala prognosis en varios de estos tipos de cáncer. Además, el eje CSF-1/CSF-1R desempeña un papel fundamental en la regulación de los macrófagos asociados a tumores, que se postuló que tienen una función importante en la angiogénesis, invasión y progresión tumoral (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

En consecuencia, la presente invención estipula un compuesto de fórmula (I):



20 donde:

uno de R^1 y R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y

25 el otro R^1 o R^2 se selecciona de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, mercapto, sulfamilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alcoxycarbonilo,

N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono; donde ese R¹ o R² puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R⁷; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁸;

5 R³ es hidrógeno o halo;

 R⁴ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alquil)-*N*-(C₁₋₆alcoxi)amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; donde R⁴ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R⁹; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁰;

15 o donde si dos grupos R⁴ están en carbonos adyacentes, pueden formar opcionalmente un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico; donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R¹¹; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹²;

20 n es 0-3; donde los valores de R⁴ son iguales o diferentes;

 R⁵, R⁷, R⁹ y R¹¹ se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alquil)-*N*-(C₁₋₆alcoxi)amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil-R¹³- o heterociclil-R¹⁴-; donde R⁵, R⁷, R⁹ y R¹¹, independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R¹⁵; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁶;

102

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{17})-, -C(O)-, -N(R^{18})C(O)-, -C(O)N(R^{19})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{20})- o -N(R^{21})SO₂-; donde R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₆alquilo y s es 0-2;

R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} y R^{16} se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo,

- 5 C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} y R^{16} , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{22} ; y

- R^{15} y R^{22} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo,
- 10 *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;
- 15 con la condición de que si R^1 es fenilo o pirid-4-ilo, R^2 no sea hidrógeno.

- De acuerdo con otra característica de la invención se estipula un compuesto de
- 20 fórmula (I) (como el ilustrado antes) donde:

uno de R^1 y R^2 se selecciona de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y

- 25 el otro R^1 o R^2 se selecciona de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alquil)-*N*-(C₁₋₆alcoxi)amino, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcoxicarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o
- 30 heterociclilo unido a carbono; donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^7 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^8 ;

R^3 es hidrógeno o halo;

103

- R^4 se seleccionada de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^9 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{10} ;
- o donde si dos grupos R^4 están en carbonos adyacentes, pueden formar opcionalmente un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico; donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{11} ; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{12} ;
- n es 0-3; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;
- R^5 , R^7 , R^9 y R^{11} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo- R^{13} - o heterociclilo- R^{14} -; donde R^5 , R^7 , R^9 y R^{11} , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{15} ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{16} ;
- R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{17})-, -C(O)-, -N(R^{18})C(O)-, -C(O)N(R^{19})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{20})- o -N(R^{21})SO₂-; donde R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y s es 0-2;
- R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} y R^{16} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; y

R^{15} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amina, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; con la condición de que si R^1 es fenilo o pirid-4-ilo, R^2 no sea hidrógeno.

- 10 En esta especificación el término “alquilo” incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales como “propilo” son específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como “isopropilo” son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, “ C_{1-6} alquilo” incluye C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención similar se aplica a los otros radicales, por ejemplo “fenil C_{1-6} alquilo” incluye fenil C_{1-4} alquilo, bencilo, 1- feniletilo y 2- feniletilo. El término “halo” es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 20 Cuando se eligen sustituyentes opcionales de “uno o más” grupos se debe comprender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se elijan de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se elijan de dos o más de los grupos especificados.

- 25 Un “heterociclilo” es un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4-12 átomos de los cuales al menos uno se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se especifique algo diferente, estar unido a carbono o nitrógeno, donde un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado opcionalmente con un $-C(O)-$ y un átomo de azufre del anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Son ejemplos y valores adecuados del término “heterociclilo”: morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, 30 piridazinilo, isoxazolilo, *N*-metilpirrolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina-*N*-óxido y quinolina-*N*-óxido. Un ejemplo particular del término “heterociclilo” es pirazolilo. En un aspecto de la invención un “heterociclilo” es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de los

105

cuales al menos uno se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se especifique algo diferente, estar unido a carbono o nitrógeno, un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado opcionalmente con un $-C(O)-$ y un átomo de azufre del anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos.

- 5 Un “carbociclilo” es un anillo de carbono, mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; donde un grupo $-CH_2-$ puede ser opcionalmente reemplazado por un $-C(O)-$. Particularmente “carbociclilo” es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los valores adecuados para “carbociclilo” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, 10 ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. Un ejemplo particular de “carbociclilo” es fenilo.

“Si dos grupos R^4 están en carbonos adyacentes, pueden opcionalmente formar un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico”. Dicho “anillo carbocíclico” o un “anillo heterocíclico” está por consiguiente fusionado al anillo fenilo de fórmula (I).

- 15 Un “anillo carbocíclico” es un anillo monocíclico parcialmente saturado o totalmente insaturado que contiene 3-8 átomos de carbono de los cuales dos están compartidos con el anillo fenilo en la fórmula (I); donde un grupo $-CH_2-$ puede ser opcionalmente reemplazado por un $-C(O)-$. Los ejemplos adecuados de un “anillo carbocíclico” fusionado al anillo fenilo de la fórmula (I) incluyen indanilo (el anillo carbocíclico es un anillo de 5 miembros 20 parcialmente saturado) y naftilo (el anillo carbocíclico es un anillo de 6 miembros totalmente insaturado).

- Un “anillo heterocíclico” es un anillo monocíclico, parcialmente saturado o totalmente insaturado que contiene 4-8 átomos de los cuales al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno y dos átomos son átomos de carbono compartidos con el anillo fenilo de 25 fórmula (I); donde un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado opcionalmente por un $-C(O)-$ y un átomo de azufre del anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Los ejemplos adecuados de un “anillo heterocíclico” fusionado al anillo fenilo de la fórmula (I) incluyen indolinilo (el anillo heterocíclico es un anillo de 5 miembros parcialmente saturado que contiene un átomo de nitrógeno) y quinoxalinilo (el anillo heterocíclico es un anillo de 6 30 miembros totalmente insaturado que contiene dos átomos de nitrógeno).

Un ejemplo de “ C_{1-6} alcanoiloxi” es acetoxi. Los ejemplos de “ C_{1-6} alcoxicarbonilo” incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*- y *t*-butoxicarbonilo. Los ejemplos de “ C_{1-6} alcoxi” incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Los ejemplos de “ C_{1-6} alcanoilamino” incluyen

formamido, acetamido y propionilamino. Los ejemplos de " C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de " C_{1-6} alcanoilo" incluyen propionilo y acetilo. Los ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)amino" incluyen metilamino y etilamino. Los ejemplos de " N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino" incluyen di- N -metilamino, 5 di-(N -etil)amino y N -etil- N -metilamino. Los ejemplos de " C_{2-6} alquenilo" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Los ejemplos de " C_{2-6} alquinilo" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo" son N -(metil)sulfamoilo y N -(etil)sulfamoilo. Los ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo" son N,N -(dimetil)sulfamoilo y N -(metil) N -(etil)sulfamoilo. Los ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo" son N -(C_{1-4} alquil) 10 carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Los ejemplos de " N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo" son N,N -(C_{1-4} alquil)₂carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Los ejemplos de " C_{1-6} alquilsulfonilo" son mesilo, etilsulfonilo e isopropilsulfonilo. Los ejemplos de " C_{1-6} alquilsulfonilamino" son mesilamino, etilsulfonilamino e isopropilsulfonilamino. Los ejemplos de " C_{1-6} alcoxicarbonilamino" son 15 metoxycarbonilamino y t -butoxicarbonilamino. Los ejemplos de " C_{1-6} alcoxicarbonilamino" incluyen metoxycarbonilamino y t -butoxicarbonilamino.

Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido 20 orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido es una sal de un metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un 25 catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietyl)amina.

Algunos compuesto de fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros de isomería geométrica (isómeros E y Z), y se debe comprender que la invención abarca todos esos isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad 30 inhibitoria de la quinasa CSF-1R. La invención se refiere además a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) que poseen actividad inhibitoria de la quinasa CSF-1R.

También se debe comprender que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas al igual que no solvatadas, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe comprender que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad inhibitoria de la quinasa CSF-1R.

- 5 Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Dichos valores se pueden usar, cuando corresponda, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas precedentemente o de aquí en adelante.

R^1 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 .

R^1 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo; donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 .

15 R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 .

R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo; donde R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 .

20 R^1 se selecciona de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o
25 heterociclilo unido a carbono; donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^7 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^8 .

R^1 se selecciona de C_{1-6} alcoxi.

R^1 se selecciona de metoxi.

30 R^1 se selecciona de etoxi.

R^1 es carbociclilo o C_{1-6} alcoxi.

R^1 es ciclopropilo, metoxi o etoxi. R^2 se selecciona de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo,

108

C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alquil)-*N*-(C₁₋₆alcoxi)amino, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono; donde R² puede estar
5 opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R⁷; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁸.

R² se selecciona de C₁₋₆alcoxi.

R² se selecciona de metoxi.

10 R² se selecciona de etoxi.

R² se selecciona de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde este R² puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R⁵; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar
opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁶; o R² se selecciona de C₁₋₆alcoxi,
15 donde

R⁵ se selecciona de hidroxilo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, carbocicilil-R¹³- o heterocicilil-R¹⁴-;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R¹⁷)-; donde R¹⁷ es hidrógeno;

20 R⁶ se selecciona de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo; donde R⁶ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R²²; y

R²² se selecciona de hidroxilo o metoxi.

R² se selecciona de propilo, prop-1-inilo, ciclopropilo, isoxazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirid-4-ilo, pirazol-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-4-ilo, piperidin-4-ilo o
25 pirid-3-ilo; donde este R² puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R⁵; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo que se selecciona de R⁶; o R² se selecciona de metoxi;

R⁵ se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, metoxi, dimetilamino, *t*-butoxicarbonilamino, ciclopropil-R¹³-, tetrahidro-2*H*-piran-2-il-R¹⁴- o piperidin-1-il-R¹⁴-;

30 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O- o -N(R¹⁷)-; donde R¹⁷ es hidrógeno;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, acetilo, propionilo o *t*-butoxicarbonilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{22} ; y

R^{22} se selecciona de hidroxilo o metoxi.

- 5 R^2 se selecciona de 1-(2-hidroxietil)-4-piperidilo, 1-(3-metoxipropanoil)-4-piperidilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-[(2*R*)-2-hidroxipropanoil]-4-piperidilo, 1-acetil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-ilo, 1-acetil-4-piperidilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo, 1-isobutylpirazol-4-ilo, 1-isopropil-4-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-ilo, 3-(1-piperidil)propilo,
- 10 3-(ciclopropilamino)propilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-aminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-hidroxiprop-1-inoilo, 3-hidroxipropilo, 3-piridilo, 4-piperidilo, 4-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-oxo-1*H*-piridin-3-ilo, ciclopropilo, metoxi, pirimidin-5-ilo, 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propilo o 3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloilo)propilo.

- Uno de R^1 y R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y
- 15

el otro R^1 o R^2 se selecciona de C_{1-6} alcoxi;

- R^5 se selecciona de hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, carbocicilil- R^{13} - o heterocicilil- R^{14} -;
- 20

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{17})-; donde R^{17} es hidrógeno;

R^6 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{22} ; y

- 25 R^{22} se selecciona de hidroxilo o metoxi.

Uno de R^1 y R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y

- 30 el otro R^1 o R^2 se selecciona de C_{1-6} alcoxi; donde

R^5 se selecciona de hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, carbocicilil- R^{13} - o heterocicilil- R^{14} -;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O- o -N(R^{17})-; donde R^{17} es hidrógeno;

R^6 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo y C_{1-6} alcoxycarbonilo.

Uno de R^1 y R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo
5 unido a carbono, donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y

el otro R^1 o R^2 se selecciona de C_{1-6} alcoxi; donde

R^5 se selecciona de hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino,
10 C_{1-6} alcoxycarbonilamino, carbociclil- R^{13} - o heterociclil- R^{14} -;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O- o -N(R^{17})-; donde R^{17} se selecciona de hidrógeno; y

R^6 se selecciona de C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxycarbonilo.

Uno de R^1 y R^2 se selecciona de propilo, prop-1-inilo, ciclopropilo, isoxazol-4-ilo,
15 pirrol-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirid-4-ilo, pirazol-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-4-ilo, piperidin-4-ilo o pirid-3-ilo; donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo que se selecciona de R^6 ; y

el otro R^1 o R^2 se selecciona de metoxi o etoxi;

20 R^5 se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, metoxi, dimetilamino, *t*-butoxycarbonilamino, ciclopropil- R^{13} -, tetrahydro-2*H*-piran-2-il- R^{14} - o piperidin-1-il- R^{14} -;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O- o -N(R^{17})-; donde R^{17} es hidrógeno;

R^6 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, acetilo, propionilo o
25 *t*-butoxycarbonilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{22} ; y

R^{22} se selecciona de hidroxilo o metoxi.

Uno de R^1 y R^2 se selecciona de propilo, prop-1-inilo, ciclopropilo,
1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, pirazol-4-ilo, 6-oxo-1*H*-piridin-3-ilo, 3-piridilo,
30 pirrol-2-ilo, 4-piperidilo, 4-piridilo, pirimidin-5-ilo, pirazolil-4-ilo o 3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-ilo; donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y

- el otro R¹ o R² se selecciona de metoxi o etoxi; donde
R⁵ se selecciona de hidroxil, amino, metilo, metoxi, dimetilamino,
t-butoxicarbonilamino, ciclopropil-R¹³-, tetrahidropiran-2-il-R¹⁴- o piperidin-1-il-R¹⁴-;
R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O- o -N(R¹⁷)-;
5 donde R¹⁷ es hidrógeno;
R⁶ se selecciona de metilo, isopropilo, isobutilo, acetilo y *t*-butoxicarbonilo.
Uno de R¹ y R² se selecciona de propilo, prop-1-inilo, ciclopropilo, isoxazol-4-ilo,
pirrol-2-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo o
piridin-4-ilo; donde ese R¹ o R² puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o
10 más R⁵; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar
opcionalmente sustituido con un grupo que se selecciona de R⁶; y
el otro R¹ o R² se selecciona de metoxi o etoxi; donde
R⁵ se selecciona de hidroxil, amino, C₁₋₆alquilo, dimetilamino, *t*-butoxicarbonilamino,
ciclopropil-R¹³- o piperidin-1-il-R¹⁴-;
15 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O- o -N(R¹⁷)-;
donde R¹⁷ se selecciona de hidrógeno; y
R⁶ se selecciona de C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxycarbonilo.
Uno de R¹ y R² se selecciona de 3-hidroxipropilo, 3-piperidin-1-ilpropilo,
3-(ciclopropilamino)propilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-aminopropilo,
20 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propilo, 3-(3,4,5,6-tetrahidropiran-2-iloxi)propilo, ciclopropilo,
3-hidroxiprop-1-inilo, piridin-3-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirimidin-5-ilo,
piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo, 1-(*t*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y
1-isobutilpirazol-4-ilo; y
el otro R¹ o R² se selecciona de metoxi o etoxi.
25 Uno de R¹ y R² se selecciona de 1-(2-hidroxietil)-4-piperidilo,
1-(3-metoxipropanoil)-4-piperidilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo,
1-[(2R)-2-hidroxipropanoil]-4-piperidilo, 1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo,
1-acetil-4-piperidilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-isobutilpirazol-4-ilo,
1-isopropil-4-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo,
30 1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 3-(1-piperidil)propilo,
3-(ciclopropilamino)propilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-aminopropilo,
3-dimetilaminopropilo, 3-hidroxiprop-1-inilo, 3-hidroxipropilo, 3-piridilo, 4-piperidilo,

12

4-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-oxo-1H-piridin-3-ilo, ciclopropilo, pirimidin-5-ilo, 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propilo o 3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)propilo;

el otro R¹ o R² se selecciona de metoxi o etoxi.

Uno de R¹ y R² se selecciona de 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo,

- 5 1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-isobutilpirazol-4-ilo, 1-isopropil-4-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 3-(1-piperidil)propilo, 3-(ciclopropilamino)propilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-aminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-hidroxiprop-1-inilo, 3-hidroxipropilo, 3-piridilo, 4-piperidilo, 10 4-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-oxo-1H-piridin-3-ilo, ciclopropilo y pirimidin-5-ilo;

el otro R¹ o R² se selecciona de metoxi o etoxi.

R¹ es metoxi, etoxi o ciclopropilo.

R² es 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propilo, 3-(3,4,5,6-tetrahidropiran-2-iloxi)propilo,

- 1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 1-isobutilpirazol-4-ilo, 1-isopropil-4-piperidilo, 15 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 3-(1-piperidil)propilo, 3-(ciclopropilamino)propilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-aminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-hidroxiprop-1-inilo, 3-hidroxipropilo, 3-piridilo, 4-piperidilo, 4-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-oxo-1H-piridin-3-ilo, ciclopropilo, metoxi o pirimidin-5-ilo.

- 20 R³ es hidrógeno.

R³ es halo.

R⁴ se selecciona de halo y C₁₋₆alquilo.

R⁴ se selecciona de fluoro, cloro, metilo y etilo.

R⁴ se selecciona de fluoro, cloro y etilo.

- 25 n es 0.

n es 1.

n es 2; donde los valores de R⁴ son iguales o diferentes.

n es 3; donde los valores de R⁴ son iguales o diferentes.

n es 1 ó 2; donde los valores de R⁴ son iguales o diferentes.

- 30 R⁴, n y el anillo fenilo al cual están unidos forman 2,3-diclorofenilo,

2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo,

3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo o 4-etilfenilo.

PB

Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I) (como el ilustrado antes) donde:

- 5 uno de R^1 y R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y
- el otro R^1 o R^2 se selecciona de C_{1-6} alcoxi;
- R^3 es hidrógeno;
- R^4 se selecciona de halo y C_{1-6} alquilo;
- 10 n es 1 ó 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;
- R^5 se selecciona de hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, carbocicilil- R^{13} - o heterocicilil- R^{14} -;
- R^6 se selecciona de C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxycarbonilo; y
- R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O- o -N(R^{17})-;
- 15 donde R^{17} se selecciona de hidrógeno;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I) (como el ilustrado antes) donde:

- 20 uno de R^1 y R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y
- el otro R^1 o R^2 se selecciona de C_{1-6} alcoxi;
- R^5 se selecciona de hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, carbocicilil- R^{13} - o heterocicilil- R^{14} -;
- 25 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O- o -N(R^{17})-;
- donde R^{17} es hidrógeno;
- R^6 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo y C_{1-6} alcoxycarbonilo;
- R^3 es hidrógeno;
- 30 R^4 se selecciona de halo y C_{1-6} alquilo;
- n es 1 ó 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula
(I) (como el ilustrado antes) donde:

- 5 uno de R^1 y R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde ese R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y
- el otro R^1 o R^2 se selecciona de C_{1-6} alcoxi;
- R^3 es hidrógeno;
- R^4 se selecciona de halo y C_{1-6} alquilo;
- 10 n es 1 ó 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;
- R^5 se selecciona de hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, carbocicilil- R^{13} - o heterocicilil- R^{14} ;
- R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O- o -N(R^{17})-; donde R^{17} es hidrógeno;
- 15 R^6 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{22} ; y
- R^{22} se selecciona de hidroxilo o metoxi;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula
20 (I) (como el ilustrado antes) donde:

- Uno de R^1 y R^2 se selecciona de 3-hidroxipropilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, 3-(ciclopropilamino)propilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-aminopropilo, 3-(*t*-butoxicarbonilamino)propilo, 3-(3,4,5,6-tetrahidropiran-2-iloxi)propilo, ciclopropilo, 3-hidroxiprop-1-inilo, piridin-3-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirimidin-5-ilo,
- 25 piridin-4-ilo, pirazol-4-ilo, 1-(*t*-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 1-isobutylpirazol-4-ilo; y
- el otro R^1 o R^2 se selecciona de metoxi o etoxi;
- R^3 es hidrógeno;
- R^4 se selecciona de fluoro, cloro y etilo; y
- 30 n es 1 ó 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula
(I) (como el ilustrado antes) donde:

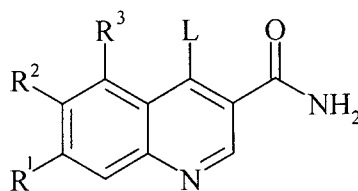
MS

- uno de R^1 y R^2 se selecciona de 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-isobutylpirazol-4-ilo, 1-isopropil-4-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo, 1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 3-(1-piperidil)propilo, 3-(ciclopropilamino)propilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-aminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-hidroxiprop-1-inilo, 3-hidroxipropilo, 3-piridilo, 4-piperidilo, 4-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-oxo-1H-piridin-3-ilo, ciclopropilo y pirimidin-5-ilo;
- el otro R^1 o R^2 se selecciona de metoxi y etoxi;
- R^3 es hidrógeno;
- 10 R^4 se selecciona de fluoro, cloro, metilo y etilo;
- n es 1 ó 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I) (como el ilustrado antes) donde:
- 15 uno de R^1 y R^2 se selecciona de 1-(2-hidroxietil)-4-piperidilo, 1-(3-metoxipropanoil)-4-piperidilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-[(2R)-2-hidroxipropanoil]-4-piperidilo, 1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 1-acetil-4-piperidilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-isobutylpirazol-4-ilo, 1-isopropil-4-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo,
- 20 1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 3-(1-piperidil)propilo, 3-(ciclopropilamino)propilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-aminopropilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-hidroxiprop-1-inilo, 3-hidroxipropilo, 3-piridilo, 4-piperidilo, 4-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-oxo-1H-piridin-3-ilo, ciclopropilo, pirimidin-5-ilo, 3-(t-butoxicarbonilamino)propilo o 3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilo;
- 25 el otro R^1 o R^2 se selecciona de metoxi o etoxi.
- R^3 es hidrógeno;
- R^4 se selecciona de fluoro, cloro, metilo y etilo;
- n es 1 ó 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los de los ejemplos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los de los ejemplos 42, 43, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

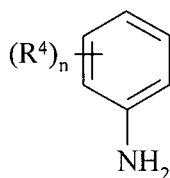
Otro aspecto de la presente invención estipula un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso (donde los grupos variables son, a menos que se especifique algo diferente, los definidos en la fórmula (I)) está compuesto de:

Proceso a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

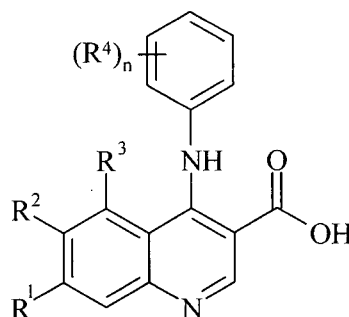
donde L es un átomo o grupo que se puede desplazar; con un compuesto de fórmula (III):



(III)

o

Proceso b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



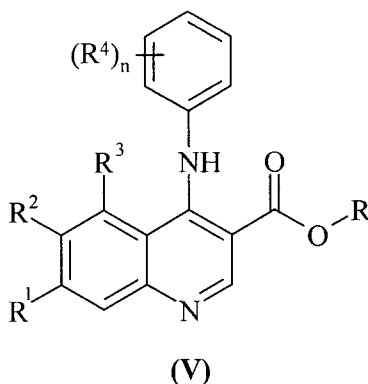
(IV)

o uno de sus derivados activados; con amoníaco; o

Proceso c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

- 19 -

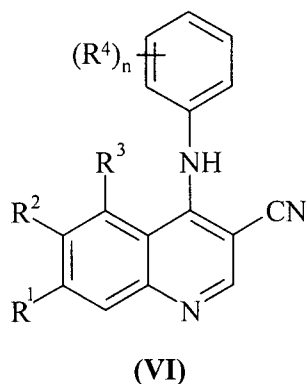
117



donde R es C₁₋₆alquilo, en particular metilo y etilo; con formamida y una base;

o

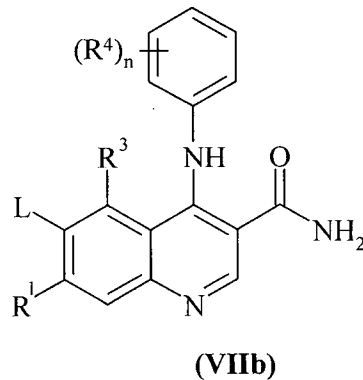
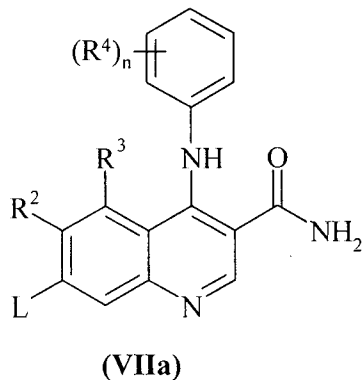
- 5 *Proceso d)* hidrólisis de un compuesto de fórmula (VI):



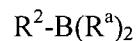
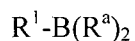
o

Proceso e) para compuestos de fórmula (I) cuando uno de R¹ y R² se selecciona de

- 10 C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, opcionalmente sustituido como se indica precedentemente; por reacción de un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb):



- 15 donde L es un grupo que se puede desplazar; con un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb)



178

(VIIIa)

(VIIIb)

donde $-B(R^a)_2$ es un derivado del ácido borónico o trialkylborano;

y después si fuera necesario:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- 5 ii) eliminar todos los grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

L es un grupo desplazable, los valores adecuados para L incluyen cloro, bromo, tosilo y trifluorometilsulfonilo.

- 10 $-B(R^a)_2$ es un derivado del ácido borónico, los ejemplos adecuados de derivados del ácido borónico incluyen dihidroxiborilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; un ejemplo adecuado de un trialkylborano es 9-borabicyclo[3.3.1]nonilo.

Las condiciones específicas de reacción para las reacciones anteriores son las siguientes.

- 15 *Proceso a)* Los compuestos de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (III) en un solvente como etanol o dimetilformamida, generalmente en condiciones térmicas a menudo en el rango de 70 °C a 100 °C, y en algunos casos, catalizado por la adición de ácido acético.

- 20 Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (III) usando química de acoplamiento, utilizando un catalizador y un ligando apropiados como $Pd_2(dba)_3$ y BINAP, respectivamente, y una base adecuada como *tert*-butoxido o carbonato de cesio. La reacción usualmente requiere condiciones térmicas a menudo en el rango de 80 °C a 100 °C.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante una modificación del Esquema 1 (ver más adelante).

- 25 Los compuestos de fórmula (III) son compuestos que se pueden adquirir en el comercio o son compuestos de la bibliografía o se pueden preparar fácilmente por procesos conocidos por los expertos en la materia.

- 30 *Proceso b)* Los ácidos de fórmula (IV) y amoníaco se pueden acoplar juntos en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado. Los reactivos corrientes de acoplamiento de péptidos conocidos en el área se pueden emplear como reactivos de acoplamiento adecuados, por ejemplo carbonildiimidazol y dicitclohexil-carbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, o 2,6-di-*alkyl*-piridinas como 2,6-lutidina o

119

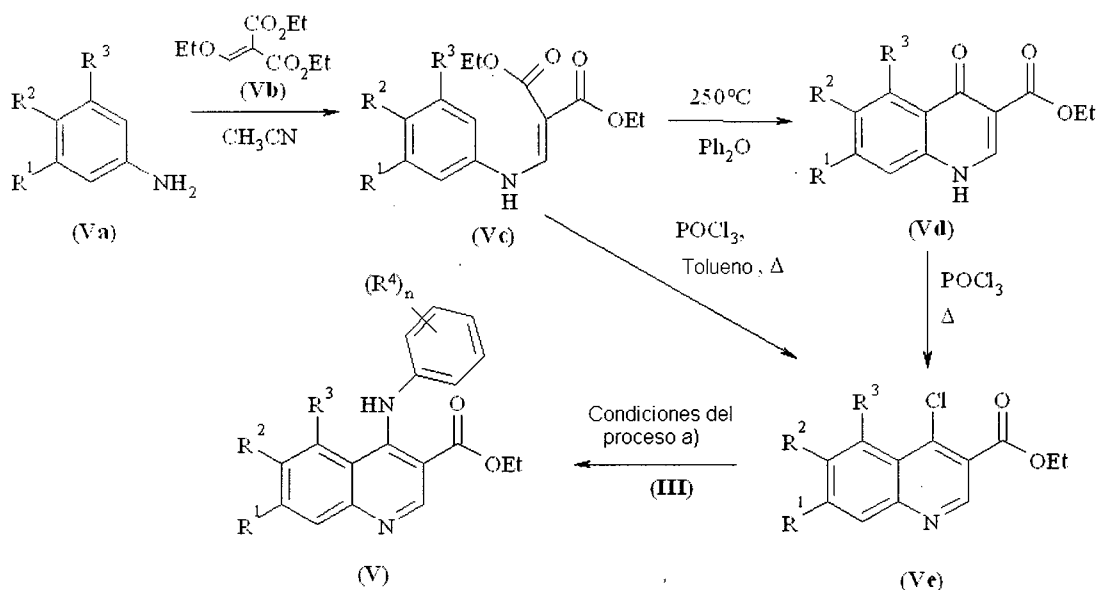
2,6-di-*terc*-butilpiridina. Los solventes adecuados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento se puede realizar convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40 °C.

Los derivados de ácido activados adecuados incluyen los haluros de ácido, por ejemplo cloruros de ácido y ésteres activos, por ejemplo ésteres de pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es bien conocida en el área, por ejemplo se pueden hacer reaccionar en presencia de una base, como las descritas anteriormente, y en un solvente adecuado, como los descritos anteriormente. La reacción se puede realizar convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40 °C.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante una modificación del *Esquema 1* (ver más adelante).

Proceso c) Los ésteres de fórmula (V) se pueden hacer reaccionar junto con formamida y una base. Preferentemente esta reacción se produce secuencialmente, primero la adición de la formamida, seguida de la base. Las bases adecuadas son bases alcóxido, por ejemplo bases metóxido y etóxido, por ejemplo metóxido de sodio. La reacción se realiza típicamente a una temperatura de 100 °C en un solvente adecuado como DMF.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar de acuerdo con el *Esquema 1*.



Los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) son compuestos que se pueden adquirir en el comercio o son compuestos de la bibliografía o se pueden preparar fácilmente por procesos conocidos por los expertos en la materia.

Proceso d) Los compuestos de fórmula (VI) se pueden hidrolizar en condiciones ácidas o
5 básicas estándar.

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante una modificación del
Esquema 1.

Proceso e) Los compuestos de fórmulas (VIIa) y (VIIb) se pueden hacer reaccionar con
derivados del ácido borónico de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) usando un catalizador de paladio y
10 una base. Un catalizador adecuado es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y una base adecuada es carbonato de potasio.
La reacción se realiza típicamente a una temperatura de 100 °C, o en microondas, en un
solvente adecuado como dioxano/agua.

Los compuestos de fórmula (VIIa) y (VIIb) se pueden hacer reaccionar con
trialquilboranos de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) en las condiciones estándar de Suzuki, por
15 ejemplo usando un catalizador de Pd en presencia de una base en un solvente adecuado, por
ejemplo, DMF típicamente a 50 °C.

Los compuestos de fórmula (VIIa) y (VIIb) se pueden preparar mediante una
modificación del *Esquema 1*.

Los compuestos de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) son compuestos que se pueden adquirir
20 en el comercio o son compuestos de la bibliografía o se pueden preparar fácilmente por
procesos conocidos por los expertos en la materia.

Se apreciará que algunos de los varios sustituyentes del anillo de los compuestos de la
presente invención se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática o
generar mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales ya sea antes o
25 inmediatamente después de los procesos mencionados precedentemente, y como tales están
incluidos en el aspecto del proceso de la invención. Dichas reacciones y modificaciones
incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de
sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de
sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien
30 conocidos en el área química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución
aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la
introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis
(como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo

alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halo. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger todos los grupos sensibles de los compuestos. Los casos en que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son bien conocidos por los expertos en la materia. Se pueden usar los grupos protectores convencionales de conformidad con la práctica estándar (por ilustración consulte T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). De este modo, si los reactantes incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxilo puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamina es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo pueden ser eliminados por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de litio. Como alternativa, un grupo acilo como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo como un grupo benciloxycarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector adecuado alternativo para un grupo amina primaria es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede ser eliminado por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo o un

grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o un grupo aroilo pueden ser eliminados, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de litio. Como alternativa, un grupo arilmetilo como un grupo bencilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación en un catalizador como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo un grupo metilo o etilo que se puede eliminar, por ejemplo, mediante una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el área química.

Algunos productos intermedios descritos aquí son nuevos y se proporcionan como otra característica de la invención.

Como se indicó precedentemente los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad anticancerígena que se cree que proviene de la actividad inhibitoria de la quinasa CSF-1R de los compuestos. Estas propiedades pueden ser evaluadas, por ejemplo, usando el procedimiento que se expone a continuación.

Actividad biológica

Ensayo 1: ensayo AlphaScreen *in vitro* para CSF-1R

Se determinó la actividad *in vitro* de CSF-1R purificado, usando un ensayo homogéneo luminiscente amplificado de proximidad (ALPHA)(Perkin Elmer), que mide la fosforilación del sustrato de CSF-1R, péptido poli-glutamina-tirosina (pEY-HTRF CisBio 61GT0BLD) biotinilado, como se describe a continuación. El dominio quinasa etiquetado con His (His-tagged) de CSF-1R (es decir, aminoácidos 568-912, GeneBank N° de ID NM_005211; (consulte página 25 líneas 13-19 de WO 2006/067445 por la lista de secuencias)) se purificó de SF + células de insecto Express infectadas con baculovirus (1.4 x 10⁶ células/ml), se prensó en una prensa francesa y se sometió a cromatografía a través de las columnas subsiguientes Qiagen Ni-NTA, Superflow Mono Q HR 10/10, y Superdex 200 SEC. El rendimiento típico fue 245 µg/l de sedimento celular con una pureza >95%.

123

Se determinó la fosforilación del sustrato de CSF-1R en presencia y ausencia del compuesto de interés. En resumen, se preincubaron 0.57 nM de CSF-1R purificado, sustrato pEY 5nM y el compuesto en 1 x tampón durante 30 minutos a 25 °C. Las reacciones se iniciaron con la adición de trifosfato de adenosina (ATP) 90 µM en 1 x tampón y se incubaron a 25 °C durante 60 minutos y las reacciones se detuvieron mediante la adición de 5 µl de mezcla de detección que consistía en NaCl 136 mM, ácido etilendiaminotetraacético 102 mM, 1.65 mg/ml de BSA, 40 µg/ml de microesferas dadoras con Estreptavidina (Perkin Elmer 6760002), 40 µg/ml de microesferas aceptoras con pTyr100 (Perkin Elmer 6760620). Las placas se incubaron a 25 °C durante 18 horas en la oscuridad. Se detectó el sustrato fosforilado mediante un lector de placas EnVision (Perkin Elmer) excitación 680 nm, emisión 520-620 nm. Se graficaron los datos y se calcularon las CI₅₀ calculadas usando Excel Fit (Microsoft).

Ensayo 2: ensayo AlphaScreen in vitro para CSF-1R

Se determinó la actividad *in vitro* de CSF-1R purificado, usando un ensayo homogéneo luminiscente amplificado de proximidad (ALPHA)(Perkin Elmer, MA), que mide la fosforilación del sustrato de CSF-1R, péptido poli-glutamina-tirosina (pEY-HTRF CisBio 61GT0BLD) biotinilado, como se describe a continuación. El dominio quinasa etiquetado con His (His-tagged) de CSF-1R (es decir, aminoácidos 568-912, GeneBank N° de ID NM_005211) se purificó de SF + células de insecto Express infectadas con baculovirus (1.4 x 10⁶ células/ml), se prensó en una prensa francesa y se sometió a cromatografía a través de las columnas subsiguientes Qiagen Ni-NTA, Superflow Mono Q HR 10/10 y Superdex 200 SEC. El rendimiento típico fue de 322 µg/l de sedimento celular con una pureza >95%.

Se determinó la fosforilación del sustrato de CSF-1R en presencia y ausencia del compuesto de interés. En resumen, se preincubaron 5 µl de mezcla de enzima/sustrato/trifosfato de adenosina (ATP) que consistía en 0.46 nM de CSF-1R purificado, sustrato pEY 12 nM y ATP 12 mM en 1.2 x tampón con 2 µl de compuesto durante 20 minutos a 25 °C. Las reacciones se iniciaron con 5 µl de mezcla de metales que consistía en MgCl₂ 24 mM en 1.2 x tampón y se incubaron a 25 °C durante 90 minutos y las reacciones se detuvieron mediante adición de 5 µl de mezcla de detección que consistía en HEPES 20 mM, ácido etilendiaminotetraacético 102 mM, 1.65 mg/ml de BSA, NaCl 136 mM, 40 µg/ml de microesferas dadoras con Estreptavidina (Perkin Elmer, MA, N° de catálogo 6760002), y 40 µg/ml de microesferas aceptoras recubiertas de anticuerpo específico para fosfotirosina (Perkin Elmer, MA, N° de catálogo 6760620). Las placas se incubaron a 25 °C durante 18 horas en la oscuridad. Se

detectó el sustrato fosforilado mediante un lector de placas EnVision (Perkin Elmer) excitación 680 nm, emisión 520-620 nm. Se graficaron los datos y se calcularon las CI_{50} calculadas usando Excel Fit (Microsoft). Cuando se analizaron en uno u otro de los ensayos *in vitro* anteriores, los compuestos de la invención presentaron en general una actividad

5 menor de 30 μM . Por ejemplo los resultados siguientes se obtuvieron en un ensayo sustancialmente similar a uno u otro de los ensayos descritos precedentemente:

Ej.	Ensayo 1 CI_{50} (μM)	Ensayo 2 CI_{50} (μM)
1	0.002	
3	0.005	
8	0.020	
9	0.003	
10	0.023	
11	0.004	
12	0.004	
13	0.001	
14	0.008	
15	0.002	
16	0.005	
17	0.009	
18	<0.003	
19	0.008	
20	0.038	
21	0.018	
22	0.033	
23	0.022	
24	0.026	
25	0.007	
26	0.140	
27	0.065	
28	0.014	

Ej.	Ensayo 1 CI_{50} (μM)	Ensayo 2 CI_{50} (μM)
29	0.057	
30	0.076	
31	0.043	
32	0.035	
33	0.096	
34	0.025	
35	0.061	
36	0.028	
37	0.440	
38	0.660	
39	<0.003	
40	0.007	
41	0.014	
42	0.005	
43	<0.0039	
44	<0.003	
45	<0.003	
46	0.018	0.022
47	0.004	
48	0.003	
49	0.007	
50	0.006	
51	0.010	

Ej.	Ensayo 1 CI_{50} (μM)	Ensayo 2 CI_{50} (μM)
52		0.014
53		0.032
54		0.008
55	0.015	
56		0.030
57		0.071

Ej.	Ensayo 1 CI_{50} (μM)	Ensayo 2 CI_{50} (μM)
58		0.052
59	0.007	
60		0.004

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como un comprimido o una cápsula, para inyección parenteral (incluidas intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como un ungüento o crema o para la administración rectal como un supositorio.

En general los compuestos anteriores se pueden preparar de manera convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula (I) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una unidad de dosificación en el rango de 1-1000 mg/kg, y ésta normalmente proporcionará una dosis terapéuticamente eficaz. Preferentemente se emplea una dosis diaria en el rango de 10-100 mg/kg. Sin embargo la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración particular y la gravedad de la enfermedad en tratamiento. En consecuencia, la dosis óptima puede ser determinada por el médico que está tratando a un paciente en particular.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se estipula un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente, para usar en un método de tratamiento del organismo humano o animal por terapia.

Hemos encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son anticancerígenos eficaces cuya propiedad se cree

que proviene de las propiedades inhibitorias de la quinasa CSF-1R. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas únicamente o en parte por la quinasa CSF-1R, es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención estipulan un método para tratar el cáncer, caracterizado por la inhibición de la quinasa CSF-1R, es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto anticancerígeno mediado únicamente o en parte por la inhibición de la quinasa CSF-1R.

Se espera que un compuesto de la invención como tal posea un amplio rango de propiedades anticancerígenas ya que la expresión aberrante de CSF1R y/o CSF1 ha sido observada en muchos tipos de cáncer humanos y líneas celulares derivadas, que incluyen, pero no exclusivamente, tumores de mama, ovario, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático así como neoplasias hematológicas inclusive, pero no exclusivamente, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica. También se ha informado de mutaciones que se activan en tejido hematopoyético y linfóide y cáncer de pulmón. Además, se han asociado los macrófagos asociados a tumores con una mala prognosis en muchos tipos de tumores incluidos, pero no exclusivamente, cánceres de mama, endometrio, riñón, pulmón, vejiga y cuello uterino, glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular. Se espera que un compuesto de la invención posea actividad anticancerígena contra estos tipos de cáncer a través del efecto directo sobre el tumor y/o indirectamente a través del efecto sobre los macrófagos asociados a tumores. Particularmente el cáncer es cáncer de mama. En otro aspecto de la invención, particularmente el cáncer es cáncer de ovario.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) también pueden ser valiosos en el tratamiento de algunas otras indicaciones. Estas indicaciones incluyen, pero no exclusivamente, osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer e histiocitosis de células de Langerhans. Otro aspecto de la presente invención

128

incluye por lo tanto el tratamiento de una o más de estas enfermedades, particularmente artritis incluso artritis reumatoide y osteoartritis. Estas indicaciones también incluyen, pero no exclusivamente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes y los trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis. Particularmente esta indicación es osteoartritis. En otro

5 aspecto de la invención, particularmente esta indicación es artritis reumatoide.

Por lo tanto, de acuerdo con este aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente para usar como un medicamento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de

10 fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con este aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos

15 precedentemente en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de tumores

20 de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular.

De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico,

25

30 artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre
5 caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método para producir un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente, como un ser
10 humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente.

De acuerdo con otra característica más de este aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio,
15 próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho
20 tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente.

De acuerdo con otra característica más de este aspecto de la invención, se estipula un método de tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea
25 inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes,
30 trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para producir un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención, se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención, se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos

130

- 32 -

precedentemente para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con este aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos
5 precedentemente para producir un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino,
10 endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular.

De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en el tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos
15 autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente, para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en
25 un animal de sangre caliente como un ser humano.

Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente, para producir un efecto anticancerígeno en un animal de
30 sangre caliente como un ser humano.

Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente, para el tratamiento de melanoma, tumores tiroideos papilares, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores

malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas, tumores sólidos primarios y recurrentes de piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios.

Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente, para el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello
5 uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular.

10 Un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente, para el tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis incluso
15 artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

El tratamiento inhibitorio de la quinasa CSF-1R definido precedentemente se puede
20 aplicar como la única terapia o puede involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales:-

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como los que se usan en oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platina, carboplatina,
25 ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes
30 antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

132

- 34 -

- (ii) citostáticos como los antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución de los receptores de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuporelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromataasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa como finasteride;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos anti-factor de crecimiento, anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento (por ejemplo anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de MEK, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia EGFR de tirosina quinasa como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab [Avastin™], los compuestos como el que se divulgan en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y los compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- (vi) agentes para daño vascular como Combretastatin A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo las dirigidas a los blancos indicados a continuación, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

B3

- (viii) los métodos de terapia génica, incluidos por ejemplo los métodos para remplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por gen) métodos como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y métodos que aumentan la tolerabilidad del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como la genoterapia de multirresistencia;
- (ix) métodos inmunoterápicos, incluidos por ejemplo métodos ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de las células T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y métodos que usan anticuerpos anti-idiotípicos;
- (x) inhibidores del ciclo celular incluidos, por ejemplo, los inhibidores de CDK (por ej. flavopiridol) y otros inhibidores de puntos de control del ciclo celular (por ej. quinasa de punto de control); inhibidores de la aurora quinasa y otras quinasas implicadas en la regulación de la mitosis y la citoquinesis (por ej. quinesinas mitóticas); e inhibidores de la histona desacetilasa; y
- (xi) antagonistas de la endotelina, incluidos los antagonistas de la endotelina A, los antagonistas de la endotelina B y los antagonistas de las endotelinas A y B; por ejemplo ZD4054 y ZD1611 (WO 96 40681), atrasentan y YM598.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un quimioterápico seleccionado de:

- (i) uno o más fármacos antiproliferativos/antineoplásicos; y/o
- (ii) uno o más citostáticos; y/o
- (iii) uno o más agentes que inhiben la invasión de células cancerosas; y/o
- (iv) uno o más inhibidores de la función de factor de crecimiento; y/o
- (v) uno o más antiangiogénicos; y/o
- (vi) uno o más agentes para daño vascular; y/o
- (vii) una o más terapias antisentido; y/o
- (viii) uno o más métodos de genoterapia; y/o
- (ix) uno o más métodos inmunoterapéuticos; y/o

134

- 36 -

- (x) uno o más inhibidores del ciclo celular; y/o
(xi) uno o más antagonistas de la endotelina.

Dichos tratamientos conjuntos se pueden lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito precedentemente y el otro principio farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la quinasa CSF-1R en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

En las otras composiciones farmacéuticas, los procesos, los métodos, los usos y las características de fabricación de medicamentos, precedentes, también se aplican las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritos aquí.

Ejemplos

La invención se ilustrará mediante los ejemplos no limitantes siguientes, en los cuales, a menos que se indique algo diferente:

- (i) las temperaturas se indican en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura en condiciones normales o a temperatura ambiente a menos que se indique algo diferente, es decir, a una temperatura en el rango de 18-25 °C;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio anhidros; la evaporación del solvente se llevó a cabo usando un rotavapor a presión reducida (600-4000 Pascal; 4.5 -30 mm de Hg) con una temperatura del baño hasta de 60 °C;
- (iii) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y los tiempos de reacción se indican sólo con fines ilustrativos;
- (iv) se obtuvieron de los productos finales espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) y/o datos espectrales de masas satisfactorios;
- (v) los rendimientos se indican sólo a título ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante el desarrollo diligente de un proceso; las preparaciones se repitieron si era necesario más material;



- (vii) donde se indican, los datos de RMN están en forma de valores delta para los protones diagnósticos principales, informados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, determinados a 400 MHz usando dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como solvente, a menos que se indique algo diferente;
- 5 (vii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan las unidades y símbolos del SI;
- (viii) las relaciones entre los solventes se indican en términos de volumen: volumen (v/v); y
- (ix) los espectros de masas se analizaron con una energía electrónica de 70 electron volt en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa; donde se indica la
- 10 ionización, ésta se efectuó por impacto de electrones (EI), bombardeo de átomos rápidos (FAB) o electronebulización (ESP); se informan valores para m/z; generalmente, se informan sólo los iones que indican la masa parental; y a menos que se establezca algo diferente, el ión de masa indicado es (MH)⁺;
- (x) cuando se describe una síntesis como análoga de otra descrita en un ejemplo previo las
- 15 cantidades usadas son las relaciones milimolares equivalentes a las usadas en el ejemplo previo;
- (xi) se utilizaron las abreviaturas siguientes:
- | | |
|---------|-------------------------------|
| DMF | N,N-dimetilformamida; |
| EtOAc | acetato de etilo; |
| 20 MeOH | metanol; |
| THF | tetrahidrofurano; |
| TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio; |
| TFA | ácido trifluoroacético; |
| DMSO | dimetilsulfóxido; |
- 25 (xii) "ISCO" se refiere a la cromatografía en columna instantánea de fase normal usando cartuchos de gel de sílice pre-empacados de 12 g y 40 g de acuerdo con las instrucciones del fabricante obtenidos de ISCO, Inc, 4700 calle superior Lincoln, NE, EE. UU.;
- (xiii) "Gilson" se refiere a una columna de HPLC YMC-AQC18 de fase reversa con una dimensión de 20 mm/100 y 50 mm/250 en agua/MeCN con 1% de TFA como fase móvil; y
- 30 (xiv) "Berger SFC" se refiere a cromatografía de fluidos supercríticos usando una columna Diol SFC de 21.2 x 250 mm con 40% de metanol como modificador, velocidad de flujo 60 ml/min, 40 °C, presión 100 bar.

Ejemplo 16-(3-Aminopropil)-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida

Una solución de (3-{3-(aminocarbonil)-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolín-6-il}propil)carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 2; 500 mg, 0.96 mmol) en TFA:DCM (1:1, 10 mL) se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se trituró con éter dietílico durante 16 horas para dar 204 mg de sólido. ¹H RMN: 10.94 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.81 (m, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H); *m/z*: 420.

10 **Ejemplo 2**(3-{3-(Aminocarbonil)-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolín-6-il}propil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 6-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolína-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 1; 600 mg, 1.10 mmol) y formamida (350 µL, 8.8 mmol) en DMF (5 mL) a 100 °C en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota en el transcurso de 10 minutos una solución de NaOMe (0.5 M en MeOH, 6.5 mL, 3.28 mmol). Después de 16 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en solución saturada de cloruro de sodio (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en fase normal en ISCO eluyendo con EtOAc para dar 500 mg de un aceite. *m/z*: 548.

Ejemplos 3-7

Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del ejemplo 2 usando los materiales de partida apropiados.

130

Ej.	Nombre	RMN/ m/z	M de P
3	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(3-hidroxipropil)quinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.78 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.92 (td, 1 H), 6.75 (m, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.38 (t, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 1.41 (t, 3 H); m/z 418	Producto intermedio 69
4	7-Etoxi-4-[(4-etilfenil)amino]-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) propil] quinolina-3-carboxamida	10.80 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 4.45 (t, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 3.65 (m, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.32 (m, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 2.57 (q, 2 H), 2.50 (q, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.38 - 1.55 (m, 10 H), 1.16 (t, 3 H)	Producto intermedio 61
5	4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil] quinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.85 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 3.66 (dd, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.75 (t, 2 H), 1.74 - 1.85 (m, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 1.53 (m, 7 H)	Producto intermedio 62
6	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil] quinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.92 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.78 (d, 1 H), 3.59 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 2.64 (t, 2 H), 1.66 - 1.76 (m, 4 H), 1.46 - 1.57 (m, 7 H)	Producto intermedio 63
7	4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil] quinolina-3-carboxamida	11.56 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 3 H), 7.32 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.36 (m, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 1.76 (m, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.45 - 1.56 (m, 7 H)	Producto intermedio 64

Ejemplo 84-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(3-piperidin-1-ilpropil) quinolina-3-carboxamida

A una solución de 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-(3-hidroxipropil)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida (ejemplo 14; 21 mg, 0.54 mmol) y trietilamina (735 μ L 5.4 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota en el transcurso de 5 minutos una solución de cloruro de mesilo (42 μ L, 0.52 mmol) en THF (1 mL). Después de calentar a TA durante 1 hora, la mezcla de reacción se usó en las reacciones subsiguientes.

Aproximadamente a un tercio de la mezcla de reacción anterior se le agregó piperidina (532 μ L, 5.4 mmol). Después de 16 horas, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre solución saturada de carbonato de potasio (20 mL) y EtOAc (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 17 mg de un aceite. ^1H RMN (CD_3OD): 8.76 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.55 (m, 4 H), 2.48 (t, 2 H), 2.41 (t, 2 H), 1.59 (m, 6 H), 1.45 (m, 2 H); m/z : 455.

Ejemplos 9-13

Los compuestos siguientes se prepararon por métodos similares a los del ejemplo 8 usando los materiales de partida apropiados.

Ej.	Nombre	RMN	MS	M de P
9	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-[3-(dimetilamino)propil]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD_3OD 8.76 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.04 (t, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.62 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H)	415	Ejemplo 14
10	6-[3-(Ciclopropilamino)propil]-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD_3OD 8.75 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.87 (t, 2 H), 2.55 (m, 3 H), 1.78 (m, 2 H), 0.74 (m, 4 H)	427	Ejemplo 14

139

Ej.	Nombre	RMN	MS	M de P
11	6-[3-(Ciclopropilamino) propil]-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.72 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.99 (m, 2 H), 2.65 (m, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 0.83 (m, 4 H)	459	Ejemplo 15
12	4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-7-metoxi-6-(3-piperidin-1-ilpropil)quinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.86 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.94 (t, 2 H), 2.77 (t, 2 H), 1.85 (m, 8 H)	487	Ejemplo 15
13	4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-6-[3-(dimetilamino)propil]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.77 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.17 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.08 (t, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.64 (t, 2 H), 1.84 (m, 2 H)	447	Ejemplo 15

Ejemplo 14**4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-(3-hidroxipropil)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida**

Una solución de 6-(3-{*terc*-butil(dimetil)silil}oxi}propil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida (producto intermedio 75, 350 mg, 0.7 mmol) en TBAF (1.0 M en THF, 3.6 mL) se agitó durante 16 horas, se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 250 mg de un aceite. ¹H RMN: 10.70 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 4.37 (t, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.29 (m, 2 H), 2.51 (t, 2 H), 1.46 (m, 2 H).

Ejemplos 15-16

Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del ejemplo 14 usando los materiales de partida apropiados.

140

Ej.	Nombre	RMN	MS	M de P
15	4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-6-(3-hidroxipropil)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.07 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.16 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H)	419	Producto intermedio 76
16	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(3-hidroxipropil)quinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.71 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 6.81 (m, 1 H), 4.11 (q, 2 H), 3.36 (t, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.38 (t, 3 H)	402	Producto intermedio 77

Ejemplos 17-19

Los compuestos siguientes se prepararon por métodos similares a los del ejemplo 2 y el ejemplo 14, pero sin aislar la TBDMS éter amida antes del paso de desprotección.

Ej	Nombre	RMN	MS	M de P
17	4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(3-hidroxipropil)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.25 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H)	404	Producto intermedio 66
18	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(3-hidroxipropil)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.55 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 6.69 (t, 1 H), 4.31 (t, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H)	404	Producto intermedio 67

Ej	Nombre	RMN	MS	M de P
19	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-6-(3-hidroxipropil)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.74 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.05 (t, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 4.33 (t, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.23 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 1.43 (m, 2 H)	420	Producto intermedio 65

Ejemplo 20**4-[(4-Etilfenil)amino]-6-(3-hidroxipropil)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida**

Una solución de 6-(3-{*terc*-butil(dimetil)silil}oxi}prop-1-in-1-il)-4-[(4-
 5 etilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida (producto intermedio 78, 0.30 g, 0.61 mmol) y TBAF (1.0 M en THF, 5 mL, 5 mmol) se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (10 mL) y solución de NaHCO₃ (25 mL), y la capa orgánica se extrajo y se transfirió a un frasco de presión con paladio al 10% sobre carbón (30 mg). Éste se cargó con 50 psi de H₂ gas y se agitó durante 1 hora a 25°C. La mezcla negra
 10 resultante se filtró a través de tierras diatomeas, se concentró en sílice y se purificó por cromatografía en columna (9:1 EtOAc:MeOH), para dar 78 mg (33%) de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN: 10.76 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 4.35 (t, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.26 (m, 2 H), 2.59 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H), 1.15 (t, 3 H); *m/z*: 380.

15

Ejemplo 21**4-[(4-Etilfenil)amino]-6-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida**

Una solución de 6-(3-{*terc*-butil(dimetil)silil}oxi}prop-1-in-1-il)-4-[(4-
 etilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida (producto intermedio 78, 200 mg, 0.41
 20 mmol) y TBAF (1.0 M en THF, 5 mL, 5 mmol) se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (25 mL) y solución de NaHCO₃ (25 mL), y la capa orgánica se extrajo, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para dar 33 mg (21%) de un sólido amarillo. ¹H RMN: 10.62 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 6.91
 25 (d, 2 H), 5.29 (t, 1 H), 4.23 (d, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 1.15 (t, 3 H); *m/z*: 376.

M2

Ejemplo 227-Etoxi-4-[(4-etilfenil)amino]-6-(3-hidroxipropil)quinolina-3-carboxamida

Una solución de 7-etoxi-4-[(4-etilfenil)amino]-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-
 5 iloxi)propil]quinolina-3-carboxamida (Ejemplo 4; 122 mg, 0.31 mmol), HCl 4 N en dioxano
 (2 mL) y MeOH (10 mL) se dejó en reposo durante 3 días. El solvente se eliminó a presión
 reducida y el residuo se particionó entre NaOH 1 N (15 mL) y EtOAc (15 mL). La fase
 acuosa se extrajo después con EtOAc (3 x 20 mL), y los extractos orgánicos combinados se
 secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por
 10 cromatografía (EtOAc/MeOH), para dar 25 mg de una goma. ¹H RMN (CD₃OD): 8.69 (s, 1
 H), 7.32 (s, 1 H), 7.06 (d, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.85 (d, 2 H), 4.08 (q, 2 H), 3.31 (t, 2 H), 2.53
 (m, 2 H), 2.42 (t, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.37 (t, 3 H), 1.13 (t, 3 H); m/z: 394.

Ejemplos 23-25

15 Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del ejemplo 22
 usando los materiales de partida apropiados.

Ej.	Nombre	RMN	MS	M de P
23	4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-(3-hidroxipropil)quinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.84 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 2.72 (t, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.53 (t, 3 H)	434	Ejemplo 5
24	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-(3-hidroxipropil)quinolina-3-carboxamida	10.85 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.16 (t, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 1.48 (t, 3 H)	434	Ejemplo 6
25	4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(3-hidroxipropil)quinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.70 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 4.11 (q, 2 H), 3.39 (t, 2 H), 2.56 (t, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H)	418	Ejemplo 7

Ejemplo 26**6-Ciclopropil-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida**

Una mezcla de 6-bromo-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida (producto intermedio 70; 297 mg, 0.62 mmol), ácido ciclopropilborónico (127 mg, 1.5 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (180 mg, 0.155 mmol), fosfato de potasio (829 mg, 4 mmol) y una mezcla de tolueno/agua (10 mL, 20:1) se agitó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de tierras diatomeas y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó primero por cromatografía de fluidos supercríticos de Berger y después por cromatografía en fase reversa en la columna Gilson para dar 12 mg de producto. ¹H RMN (CD₃OD): 8.82 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.18 (m, 1 H), 0.94 (m, 2 H), 0.38 (m, 2 H); m/z: 402.

Ejemplos 27-30

Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del ejemplo 26 usando los materiales de partida apropiados.

Ej	Nombre	RMN	MS	M de P
27	6-Ciclopropil-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.83 (s, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 0.92 (m, 2 H), 0.31 (m, 2 H)	370	Producto intermedio 71
28	7-Ciclopropil-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.77 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.39 (m, 1 H), 1.19 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H)	370	Producto intermedio 72
29	7-Ciclopropil-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD ₃ OD 8.71 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 1.19 (m, 2 H), 0.89 (m, 2 H)	402	Producto intermedio 73

Ej	Nombre	RMN	MS	M de P
30	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(6-metoxipiridin-3-il)quinolina-3-carboxamida	10.72 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.69 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.21 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.34 (t, 3 H)	451	Producto intermedio 74

Ejemplo 314-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-piridin-3-ilquinolina-3-carboxamida

Una mezcla de 6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida (producto intermedio 74; 100 mg, 0.237 mmol), ácido 3-piridina borónico (35 mg, 0.28 mmol), carbonato de cesio (154 mg, 0.47 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (27 mg, 10% mol) en dioxano/agua (4 ml, 4:1) se calentó en microondas a 165 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (EtOAc, EtOAc:MeOH 70:30) y se recrystalizó de MeOH para dar 63 mg (63%) de un sólido blanco. ¹H RMN: 10.80 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.25 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.29 (q, 2 H), 1.39 (t, 3 H); m/z: 421.

Ejemplos 32-37

Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del ejemplo 31 a partir del producto intermedio 74 usando el ácido borónico apropiado.

Ej.	Nombre	RMN	MS
32	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-etoxiquinolina-3-carboxamida	10.66 (m, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.31 (q, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H)	439
33	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1H-pirrol-2-il)quinolina-3-carboxamida	10.80 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.06 (m, 2 H), 4.30 (q, 2 H), 1.50 (t, 3 H)	409

Ej.	Nombre	RMN	MS
34	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-pirimidin-5-ilquinolina-3-carboxamida	10.69 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.75 (s, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.36 (t, 3 H)	422
35	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-piridin-4-ilquinolina-3-carboxamida	10.75 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.63 (s, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.35 (t, 3 H)	421
36	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1H-pirazol-4-il)quinolina-3-carboxamida	14.80 (br s, 1 H), 11.60 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.00 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 1.52 (t, 3 H)	410
37	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)quinolina-3-carboxamida	10.75 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.93 (d, 2 H), 2.05 (m, 1 H), 1.45 (t, 3 H), 0.80 (d, 6 H)	466

Ejemplo 38

4-{3-(Aminocarbonil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-6-il}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Una mezcla de 6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida (producto intermedio 74; 0.63 g, 1.50 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0.69 g, 2.25 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.35 g, 0.30 mmol) y carbonato de potasio (0.52 g, 3.75 mmol) en dioxano (15 mL) y agua (1 mL) en corriente de argón se calentó a 100 °C durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de
- 10 reacción se diluyó con agua (~100 mL) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó (MgSO₄), se filtró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:MeOH, 4:1) para dar 622 mg (79 %) de un sólido color hueso. ¹H RMN:
- 15 *m/z* 525.

146

Ejemplo 39

4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinolina-3-carboxamida

Una solución de 4-{3-(aminocarbonil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-6-il}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 38, 0.21 g, 0.40 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) y TFA (4 mL) se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua) para dar 161 mg (95 %) del compuesto del título. ¹H NMR 11.41 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.22 (s, 2 H), 2.53 (s, 2 H), 1.42 (t, 3 H); *m/z* 427.

Ejemplo 40

15 4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-piperidin-4-ilquinolina-3-carboxamida

Una solución de 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinolina-3-carboxamida (ejemplo 39, 0.201 g, 0.473 mmol), TFA (2 mL) y trietilsilano (1 mL) se calentó a 50 °C durante 24 horas antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua) para dar 15 mg (7.5 %) del compuesto del título. *m/z* 427.

Ejemplo 41

6-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida

25 Una solución de 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinolina-3-carboxamida (ejemplo 39, 0.15 g, 0.353 mmol) y trietilamina (0.15 mL, 1.06 mmol) en CH₂Cl₂ se enfrió a 0 °C y se le agregó gota a gota anhídrido acético (0.054 g, 0.529 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas, después se le agregó NaHCO₃ (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). El extracto orgánico
30 combinado se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua) para dar 100 mg (61%) del compuesto del título. ¹H RMN 10.75 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.38 (m, 2 H),

7.28 (s, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 5.50 (d, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 3.92 (d, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 2.35 (s, 1 H), 2.25 (s, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H); m/z 467.

Ejemplo 42

5 7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida

A una solución de 7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 15, 100 mg, 0.20 mmol) y formamida (0.100 mL) en THF (5 mL) se le agregó una solución de NaOMe (0.40 mL, 0.5 M en MeOH). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se concentró a presión reducida.

10 El residuo se purificó por HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua) para dar 70 mg (74 %) del compuesto del título. ^1H RMN 12.06 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.41 (d, 2 H), 3.06 (m, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.78 (d, 2 H), 1.44 (t, 5 H); m/z 437.

15 **Ejemplo 43-58**

Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del ejemplo 42.

Ej.	Nombre	RMN	MS	M de P
43	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida	MeOD 8.82 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.87 (m, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 2.86 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.10 (m, 2 H), 1.68 (d, 2 H), 1.46 (t, 3 H), 1.34 (m, 2 H)	441	Producto intermedio 16
44	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida	11.55 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.48 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 4.27 (q, 2 H), 3.45 (d, 2 H), 3.10 (m, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 1.89 (d, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.45 (t, 3 H)	457	Producto intermedio 17

148

Ej.	Nombre	RMN	MS	M de P
45	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida	10.44 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.54 (s, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 4.25 (q, 2 H), 3.37 (d, 2 H), 3.04 (m, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 1.78 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.45 (t, 3 H)	473	Producto intermedio 18
46	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida	10.77 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 4.19 (q, 2 H), 2.94 (m, 4 H), 2.43 (m, 2 H), 1.64 (d, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.26 (m, 2 H), 1.04 (d, 6 H)	469	Producto intermedio 19
47	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida	10.93 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.92 (d, 2 H), 4.17 (q, 2 H), 2.81 (m, 4 H), 2.29 (m, 5 H), 1.55 (d, 2 H), 1.38 (t, 3 H), 1.12 (m, 2 H), 1.00 (d, 6 H)	465	Producto intermedio 20
48	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida	10.85 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.15 (dd, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 2.92 (m, 4 H), 2.45 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.64 (d, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.25 (m, 2 H), 1.03 (d, 6 H)	465	Producto intermedio 21
49	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida	10.95 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.71 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.11 (m, 2 H)	423	Producto intermedio 22

Ej.	Nombre	RMN	MS	M de P
50	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida	10.80 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (s, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.03 (m, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.48 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H)	443	Producto intermedio 23
51	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida	10.85 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.74 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 1.16 (m, 2 H)	427	Producto intermedio 24
52	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.96 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.96 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.74 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.10 (m, 2 H), 0.93 (d, 6 H)	451	Producto intermedio 25
53	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD ₂ Cl ₂ 10.51 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.83 (m, 1 H), 5.98 (br s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.03 (m, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.11 (d, 6 H)	455	Producto intermedio 26
54	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	CD ₂ Cl ₂ 10.49 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.96 (m, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 6.13 (br s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.07 (m, 3 H), 2.93 (m, 1 H), 2.41 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.13 (d, 6 H)	471	Producto intermedio 27

150

Ej.	Nombre	RMN	MS	M de P
55	6-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.94 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.09 (m, 2 H), 2.55 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.64 (m, 2 H), 1.05 (m, 2 H)	455	Producto intermedio 79
56	6-(1-Acetilpiperidin-4-il)-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxamida	11.10 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 4.20 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.60 (m, 2 H), 1.39 (m, 3 H), 0.89 (m, 2 H), Un protón enmascarado por el solvente	465	Producto intermedio 80
57	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]quinolina-3-carboxamida	CD ₂ Cl ₂ 10.63 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.88 (m, 1 H), 5.94 (br s, 2 H), 4.58 (m, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.04 (m, 2 H), 2.54 (m, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.64 (m, 2 H), 1.44 (t, 3 H), 1.01 (m, 2 H)	509	Producto intermedio 81

Ej.	Nombre	RMN	MS	M de P
58	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-{1-[(2R)-2-hidroxiopropanoil]piperidin-4-il}quinolina-3-carboxamida	11.00 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 4.40 (m, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 3.95 (m, 1 H), 3.03 (m, 2 H), 2.65 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 1.41 (t, 3 H), 1.18 (d, 3 H), 0.91 (m, 2 H)	495	Producto intermedio 82

Ejemplo 594-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) quinolina-3-carboxamida

A una suspensión de 4-(2,4-difluorofenilamino)-7-etoxi-6-(6-metoxipiridin-3-il) quinolina-3-carboxamida (ejemplo 30, 260 mg, 0.58 mmol) en acetonitrilo (25 mL) a 0 °C se le agregó yoduro de sodio (0.094 mL, 2.31 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (261 mg, 1.73 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y después de dos horas en agitación a TA no hubo reacción, la reacción se calentó a 50 °C durante 40 horas. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se lavó con EtOAc (100 mL). La capa acuosa se filtró para dar un precipitado amarillo, que se lavó con agua y EtOAc para dar 123 mg (49%) de un sólido amarillo. ¹H RMN 11.94 (s, 1 H), 11.19 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.41 (m, 3 H), 7.15 (m, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.41 (t, 3 H); *m/z* 437.

Ejemplo 60Clorhidrato de 4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[1-(2-hidroxi)etil]piperidin-4-il]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida

Una mezcla de 6-(1-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)piperidin-4-il)-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 86, 0.216 g, 0.36 mmol) y formamida (0.144 mL, 3.62 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se agregó una solución de NaOMe (1.09 mL, 0.5 M en MeOH, 0.54 mmol), y después de 6 horas de calentamiento, otra porción de NaOMe (1.09 mL, 0.5 M en MeOH, 0.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se enfrió y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0.362 mL, 1.0 M en THF, 0.36 mmol). La reacción fue incompleta después de agitar durante toda la noche, y se agregaron otras porciones de fluoruro

152

de tetrabutylamonio hasta que no quedó nada de material de partida. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 2 N al 20% en MeOH). El producto crudo se disolvió en MeOH y se convirtió en la sal de HCl con una solución de HCl (4 N en dioxano). Se eliminaron los solventes y el residuo se trituró con

5 CH_3CN y se filtró para dar 70 mg de sólido. ^1H RNM 10.72 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.15 (m, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 3.16 (d, 1 H), 2.72 (m, 4 H), 2.36 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.02 (m, 2 H), un protón enmascarado por el solvente; m/z 453.

10 Preparación de los materiales de partida

Producto intermedio 1

6-{3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]propil}-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo

15 Se preparó una solución de {3-[(1*s*,5*s*)-9-borabicyclo[3.3.1]non-9-il]propil} carbamato de *tert*-butilo (1.9 mmol) en THF (5 mL) a partir de 9-BBN y alilcarbamato de *tert*-butilo por el método de Suzuki et al (JACS, **1989**, *111*, 314-321). A esta solución en atmósfera de N_2 se le agregó K_2CO_3 (248 mg, 1.8 mmol), DMF (5 mL), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (117 mg, 0.14 mmol) y 6-bromo-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-

20 metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 2; 400 mg, 0.9 mmol). Después de 16 horas a 50 °C, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en solución saturada de cloruro de sodio (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite crudo se sometió a cromatografía en fase normal en ISCO eluyendo con EtOAc/MeOH al 10%:EtOAc

25 para dar 500 mg de un aceite. m/z : 519.

Producto intermedio 2

6-Bromo-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo (producto

30 intermedio 28; 750 mg, 2.18 mmol), 3,4-dicloroanilina (389 mg, 2.4 mmol) y ácido acético (1 mL), en etanol (50 mL) se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con amoníaco acuoso 2 N. Se recogió el sólido resultante, se lavó con agua seguido

153

de etanol frío y se secó para dar 700 mg de sólido. ^1H RMN: 8.89 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.98 (q, 2 H), 1.12 (t, 3 H); m/z : 470.

Productos intermedios 3-27

- 5 Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del producto intermedio 2 usando los materiales de partida apropiados. En algunos casos, después del enfriamiento y la adición de amoníaco acuoso, la solución resultante se concentró y se purificó por cromatografía en sílice.

Int	Compuesto	RMN/ M/z	M de P
3	6-Bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	435	Producto intermedio 28
4	6-Bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	452	Producto intermedio 35
5	6-Bromo-4-[(4-etilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	9.79 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.01 (d, 2 H), 3.99 (m, 5 H), 2.58 (m, 2 H), 1.15 (m, 6 H)	Producto intermedio 28
6	6-Bromo-7-etoxi-4-[(4-etilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo	445	Producto intermedio 35
7	6-Bromo-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	9.62 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 7.50 (1 H, d), 7.47 (1 H, s), 7.24 (1 H, d), 6.96 (1 H, dd), 4.30 (2 H, q), 3.98 (2 H, q), 1.45 (3 H, t), 1.11 (3 H, t)	Producto intermedio 35

154

Int	Compuesto	RMN/ M/z	M de P
8	6-Bromo-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	485	Producto intermedio 35
9	6-Bromo-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato de etilo		Producto intermedio 35
10	6-Bromo-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	471	Producto intermedio 28
11	6-Bromo-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	454	Producto intermedio 28
12	6-Bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	453	Producto intermedio 28
13	7-Bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	439	Producto intermedio 31
14	7-Bromo-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo		Producto intermedio 31
15	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	467	Producto intermedio 37

155

Int	Compuesto	RMN/ M/z	M de P
16	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	470	Producto intermedio 37
17	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	487	Producto intermedio 37
18	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	503	Producto intermedio 37
19	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	499	Producto intermedio 38
20	7-Etoxi -4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	494	Producto intermedio 38
21	7-Etoxi -4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	494	Producto intermedio 38
22	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	452	Producto intermedio 39
23	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	472	Producto intermedio 39
24	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	456	Producto intermedio 39

156

Int	Compuesto	RMN/ M/z	M de P
25	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	480	Producto intermedio 40
26	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	484	Producto intermedio 40
27	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-yl)-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	500	Producto intermedio 40

Producto intermedio 28**6-Bromo-4-cloro-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo**

Este compuesto fue descrito en WO 2002092571 y se preparó de conformidad con los procedimientos descritos en Burke T.R. et al., *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 425-432.

Una solución de 6-bromo-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 29; 8.0 g, 0.025) en oxiclورو de fósforo (100 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, la solución se vertió con cuidado en ~400 mL de agua helada con agitación. La mezcla resultante se hizo apenas básica con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar 8.0 g (93%) de un sólido blanco ¹H RMN: 9.14 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.42 (d, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H); m/z: 344.

Producto intermedio 29**6-Bromo-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo**

Se agregó gota a gota una solución de {[(4-bromo-3-metoxifenil)amino]metilen} malonato de dietilo (producto intermedio 30; 11 g, 0.029 mol) en difenil éter caliente (20 mL) en el transcurso de 15 minutos para refluja el difenil éter (180 mL). Después de 3 horas, la solución se enfrió, se diluyó con hexano (200 mL) y se recogió el precipitado resultante para dar 8.9 g (93%) de un sólido blanco.

157

Producto intermedio 30**{[(4-Bromo-3-metoxifenil)amino]metilen} malonato de dietilo**

A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (25 g, 0.12 mol) en CH₃CN (150 mL) se le agregó malonato de dietiletoximetileno (27 mL, 0.13 mol). Después de 20 horas, se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc. Se agregó hexano y se recogió el precipitado resultante para dar 37 g (80%) de un sólido color hueso. ¹H RMN: 10.68 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.91 (dd, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 4.11 (q, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 1.23 (m, 6 H); m/z: 372.

10

Producto intermedio 31**7-Bromo-4-cloro-6-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo**

Una mezcla de 7-bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 32; 4.0 g, 11.6 mmol) y oxicloruro de fósforo (80 mL) se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La solución se enfrió y se vertió con cuidado sobre hielo (800 g) con agitación. La mezcla se neutralizó cuidadosamente con NaOH 2 N, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 3.8 g de un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 9.00 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H).

15

Producto intermedio 32**7-Bromo-6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo**

Se agregó gota a gota una solución de {[(3-bromo-4-metoxifenil)amino]metilen} malonato de dietilo (producto intermedio 33; 10 g, 0,027 mol) en difenil éter templado (100 mL) en el transcurso de 15 minutos para refluja el difenil éter (100 mL). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se agregó éter de petróleo (120 mL) al material sólido, que se filtró y se lavó con hexano para dar 8 g de un sólido blanco. ¹H RMN: 8.54 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 1.28 (t, 3 H).

25

Producto intermedio 33**{[(3-Bromo-4-metoxifenil)amino]metilen} malonato de dietilo**

Se agitó una solución de 3-bromo-4-metoxianilina (producto intermedio 34; 8.3 g, 40.9 mmol) y etoximetilenmalonato de dietilo (8.85 mL, 44.2 mmol) en CH₃CN (60 mL) durante 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida. La recrystalización del residuo de

30

158

hexano dio 11 g de un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3): 10.98 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.29 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 1.37 (m, 6 H).

Producto intermedio 345 **3-Bromo-4-metoxianilina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Liu Y.-Y. y Munich, M., *J. Label Compd Radiopharm.*, 18 (1981), 791-797.

Producto intermedio 3510 **6-Bromo-4-cloro-7-etoxiquinolina-3-carboxilato de etilo**

A una solución de {[4-bromo-3-etoxifenil]amino}metil} malonato de dietilo (producto intermedio 36; 52.9 g, 0.137 mol) en tolueno (125 ml) se le agregó POCl_3 (209.9 g, 125 mL, 1.37 mol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 48 horas, se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se trató cuidadosamente con solución sat. de

15 NaHCO_3 hasta que no se desprendió más gas, y el sólido resultante se filtró, se lavó con NaHCO_3 sat. y agua, y después se suspendió en MeOH (~200 mL) caliente, se enfrió y se filtró para dar 42 g de un sólido anaranjado.

Producto intermedio 3620 **{[(4-Bromo-3-etoxifenil)amino] metil}malonato de dietilo**

Una solución de 4-bromo-3-etoxianilina (21 g, 0.1 mol) y etoximetilenmalonato de dietilo (19 mL, 0.1 mol) en CH_3CN (150 mL) se agitó durante 2 horas y después se calentó a 75 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recrystalizó de hexano para dar 25 g de un sólido blanco, que se usó sin purificación posterior.

25

Producto intermedio 37**4-Cloro-7-etoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo**

Se calentó a reflujo durante 48 horas ([3-etoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino} metilen)malonato de dietilo (producto intermedio 41, 1.1 g, 2.71 mmol) en POCl_3 (15 mL).

30 Después de enfriar, se eliminó el POCl_3 a presión reducida y el residuo se agregó a bicarbonato de sodio acuoso (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). El extracto orgánico combinado se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para

producir 0.81 g (80 %) del compuesto del título, que se usó sin purificación posterior. *m/z* 378.

Productos intermedios 38-40

- 5 Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del producto intermedio 37 usando los materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z	M de P
38	4-Cloro-7-etoxi-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	406	Producto intermedio 42
39	4-Cloro-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo	363	Producto intermedio 43
40	4-Cloro-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	393	Producto intermedio 44

Producto intermedio 41

(([3-Etoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino)metilen)malonato de dietilo

- 10 A una solución de yodohidrato de [3-etoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amina (producto intermedio 45, 1.2 g, 3.31 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se le agregó trietilamina (0.92 mL, 6.62 mmol) y (etoximetilen)malonato de dietilo (0.695 mL, 3.47 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, se agregó a bicarbonato de sodio acuoso (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). El extracto orgánico combinado se secó con MgSO₄, se
- 15 filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos (1:1) para dar 1.1 g (82 %) de un sólido color hueso. *m/z* 406.

Productos intermedios 42-44

- 20 Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del producto intermedio 41 usando los materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z	M DE P
42	(([3-Etoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)fenil]amino)metilen)malonato de dietilo	434	Producto intermedio 46
43	(([3-Metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]amino)metilen)malonato de dietilo	391	Producto intermedio 47

Int	Compuesto	M/z	M DE P
44	({[4-(1-Isopropilpiperidin-4-il)-3-metoxifenil]amino} metilen)malonato de dietilo	419	Producto intermedio 48

Producto intermedio 45**Yodohidrato de [3-etoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il) fenil]amina**

A un frasco de Parr de 500 mL cargado con yoduro de 4-(2-etoxi-4-nitro fenil)-1-metilpiridinio (producto intermedio 51, 1.5 g, 3.88 mmol) y MeOH (100 mL) se le agregó PtO₂ (375 mg). El recipiente se colocó en un agitador de Parr, se purgó 3 veces con H₂ y se cargó a 50 psi de H₂. La reacción se agitó durante 24 horas, después se purgó con nitrógeno y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 1.3 g (97 %) del compuesto del título, que se usó sin purificación posterior. *m/z* 235.

10

Productos intermedios 46-48

El compuesto siguiente se preparó por un método similar al del producto intermedio 45 usando los materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z	M de P
46	[3-Etoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)fenil]amina	263	Producto intermedio 49
47	Yodohidrato de 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il) fenil]amina	221	Producto intermedio 53
48	[3-Metoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)fenil]amina	249	Producto intermedio 50

Producto intermedio 49**4-(2-Etoxi-4-nitrofenil)-1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridina**

A una solución de yoduro de 4-(2-etoxi-4-nitrofenil)-1-isopropilpiridinio (producto intermedio 52, 1.0 g, 2.41 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó borohidruro de sodio (0.32 g, 8.44 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 1 hora y se le agregó acetona (5 mL) para destruir el exceso de borohidruro de sodio. Se eliminaron los solventes a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se le agregó bicarbonato de sodio acuoso (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). El extracto orgánico combinado se secó con

20

MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (0,64 g, 91 %) del compuesto del título, que se usó sin purificación posterior. *m/z* 291.

Producto intermedio 50

- 5 El compuesto siguiente se preparó por un método similar al del producto intermedio 49 usando los materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z	M de P
50	4-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridina	277	Producto intermedio 54

Producto intermedio 51

Yoduro de 4-(2-etoxi-4-nitrofenil)-1-metilpiridinio

- 10 A una solución de 4-(2-etoxi-4-nitrofenil)piridina (producto intermedio 55, 1.0 g, 4.09 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le agregó yoduro de metilo (1.16 g, 8.18 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 12 horas, después se enfrió y se diluyó con éter dietílico (200 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con más éter dietílico (100 mL) y se secó para dar 1.65 g (99 %) del compuesto del título, que se usó sin purificación posterior. *m/z* 260.

15

Productos intermedios 52-54

Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del producto intermedio 51 usando los materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z	M de P
52	Yoduro de 4-(2-etoxi-4-nitrofenil)-1-isopropilpiridinio	288	Producto intermedio 55
53	Yoduro de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1-metilpiridinio	245	Producto intermedio 56
54	Yoduro de 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1-isopropilpiridinio		Producto intermedio 56

- 20 **Producto intermedio 55**

4-(2-Etoxi-4-nitrofenil)piridina

Una mezcla de 1-bromo-2-etoxi-4-nitrobenceno (5.0 g, 20.32 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (2.50 g, 20.32 mmol), carbonato de potasio (8.4 g, 60.96 mmol) y Pd(Ph₃)₄ (4.0 g,

162

5.08 mmol) en dioxano (60 mL) y agua (6 mL) se calentó a 90 °C durante 24 horas en atmósfera de argón. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). El extracto orgánico combinado se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos (1:1) para dar 3,2 g (65 %) de un sólido color hueso. *m/z* 245.

Producto intermedio 56

El compuesto siguiente se preparó por un método similar al del producto intermedio 55 usando los materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z	M de P
56	4-(2-Metoxi-4-nitrofenil)piridina	231	1-bromo-2-metoxi-4-nitrobenzono

Producto intermedio 57

6-(3-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}propil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo

Se preparó una solución de {3-[(1*s*,5*s*)-9-borabicyclo[3.3.1]non-9-il]propoxi}{*terc*-butil}dimetilsilano (0.55 mmol) en THF (~5 mL) de acuerdo con el procedimiento de Suzuki et al (JACS, **1989**, *111*, 314-321). A esta solución en atmósfera de N₂ se le agregó K₂CO₃ (69 mg, 0,5 mmol), DMF (3 mL), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (28 mg, 0,34 mmol) y 6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 3; 110 mg, 0,25 mmol). Después de 4 horas a 50 °C, se agregó otra alícuota del catalizador de Pd (14 mg) y K₂CO₃ (69 mg), y después de otras 16 horas la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en solución saturada de cloruro de sodio (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano: EtOAc) para dar 100 mg de un aceite. *m/z*: 531.

Productos intermedios 58-67

Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del producto intermedio 57.

Int	Compuesto	M/z	M de P
58	6-(3-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}propil)-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo		Producto intermedio 2

Int	Compuesto	M/z	M de P
59	6-(3-{{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propil}-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato de etilo		Producto intermedio 4
60	4-Cloro-7-etoxi-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]quinolina-3-carboxilato de etilo	422	Producto intermedio 35
61	7-Etoxi-4-[(4-etilfenil)amino]-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]quinolina-3-carboxilato de etilo	507	Producto intermedio 6
62	4-[(3,4-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]quinolina-3-carboxilato de etilo	547	Producto intermedio 7
63	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]quinolina-3-carboxilato de etilo	547	Producto intermedio 8
64	4-[(3-Cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]quinolina-3-carboxilato de etilo	531	Producto intermedio 9
65	6-(3-{{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propil}-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	564	Producto intermedio 10
66	6-(3-{{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propil}-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	1	Producto intermedio 11
67	6-(3-{{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propil}-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	547	Producto intermedio 12

¹H RMN: 9.57 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.23-7.36 (m, 3 H), 6.98 (m, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.55 (t, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H)

Producto intermedio 68

5 6-(3-{{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}prop-1-in-1-il}-4-[(4-etilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo

Una solución de 6-bromo-4-[(4-etilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 5; 1.0 g, 2.33 mmol), trietilamina (11.6 mL), paladio-tetrakis (trifenilfosfina) (0.269 g, 0.233 mmol) y *terc*-butildimetil(2-propinilo)xilano (0.94 mL, 4.65 mmol) se calentó a 60 °C durante 24 horas. Se agregó otra porción de *terc*-butildimetil(2-

10

164

propinilo) silano (1 mL) y se continuó calentando durante 48 horas. Después de enfriar, se agregaron EtOAc (20 mL) y agua (60 mL), la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron sobre sílice y se purificaron por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para dar 0.72 g (60%) de un sólido amarillo. ¹H RMN: 9.88 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 7.00 (d, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.10 (q, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.60 (m, 2 H), 1.15 (t, 6 H), 0.85 (s, 9 H), -0.05 (s, 6 H).

Producto intermedio 69

4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(3-hidroxipropil)quinolina-3-carboxilato de etilo

Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla de 4-cloro-7-etoxi-6-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]quinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 60; 600 mg, 1.42 mmol) y 3-cloro-2-fluoroanilina (156 µL, 1.42 mmol) en EtOH (30 mL). El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se particionó entre NaOH 0,5N (100 mL) y EtOAc

(100 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para dar 134 mg de un sólido color hueso. ¹H RMN: 9.56 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.94 (t, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 4.11 (q, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 2.61 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.42 (t, 3 H), 1.21 (t, 3 H); m/z: 447.

Productos intermedios 70-78

Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del ejemplo 2 usando los materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	RMN/ m/z	M de P
70	6-Bromo-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	442	Producto intermedio 2
71	6-Bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida		Producto intermedio 3
72	7-Bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxamida		Producto intermedio 13

165

Int	Compuesto	RMN/ m/z	M de P
73	7-Bromo-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-metoxiquinolina-3-carboxamida		Producto intermedio 14
74	6-Bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida	10.60 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H)	Producto intermedio 4
75	6-(3-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	502	Producto intermedio 57
76	6-(3-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)-4-[(3,4-diclorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.20 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.55 (t, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 0.85 (s, 9 H), - 0.03 (m, 6 H)	Producto intermedio 58
77	6-(3-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxamida		Producto intermedio 59

NB

Int	Compuesto	RMN/ m/z	M de P
78	6-(3-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}prop-1-in-1-il)-4-[(4-etilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxamida	10.76 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.57 (m, 2 H), 1.13 (t, 3 H), 0.81 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); m/z 490	Producto intermedio 68

Producto intermedio 79

6-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo

- 5 Se agitó durante 20 horas una solución de 4-(2,4-difluorofenilamino)-7-metoxi-6-(piperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 83, 0.298g, 0.67 mmol) y anhídrido acético (0.127 mL, 1.35 mmol) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/EtOAc) para dar 0.100 g de sólido. *m/z*: 484.

10

Productos intermedios 80-82

El compuesto siguiente se preparó por un método similar al del producto intermedio 79 usando los materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z	M de P
80	6-(1-Acetilpiperidin-4-il)-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo	494	Producto intermedio 84
81	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]quinolina-3-carboxilato de etilo	538	Producto intermedio 84
82	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-{1-[(2R)-2-hidroxiopropanoil]piperidin-4-il}quinolina-3-carboxilato de etilo	524	Producto intermedio 84

117

Producto intermedio 834-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-piperidin-4-ilquinolina-3-carboxilato de etilo

A una solución de 4-(2,4-difluorofenilamino)-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 24, 0.301 g, 0.66 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se le agregó cloroformiato de 1-cloroetilo (0.214 mL, 1.98 mmol) y trietilamina (0.092 mL, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Se agregó MeOH (10 ml), la mezcla de reacción se agitó a 55 °C en el transcurso de 72 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se particionó entre diclorometano y solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 0.298 g de un sólido marrón, que se usó sin purificación posterior.

Productos intermedios 84-85

Los compuestos siguientes se prepararon por un método similar al del producto intermedio 83 usando los materiales de partida apropiados.

Int	Compuesto	M/z	Compuesto
84	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-piperidin-4-ilquinolina-3-carboxilato de etilo	452	Producto intermedio 15
85	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-piperidin-4-ilquinolina-3-carboxilato de etilo	438	Producto intermedio 22

Producto intermedio 86

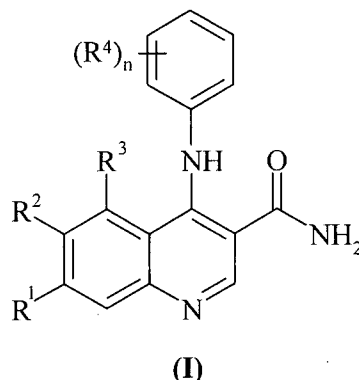
6-[1-(2-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)piperidin-4-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxiquinolina-3-carboxilato de etilo

A una solución de 4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-piperidin-4-ilquinolina-3-carboxilato de etilo (producto intermedio 85, 0.10 g, 0.23 mmol) y (*terc*-butildimetilsililoxi)acetaldehído (0.174 mL, 0.91 mmol) en metanol (5 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.194 g, 0.91 mmol). La reacción se agitó durante 24 horas, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH) para dar 0.133 g de un sólido amarillo. *m/z*: 596.

1/68

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde:

uno de R^1 y R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde este R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese

- 10 nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y

el otro R^1 o R^2 se selecciona de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alcoxycarbonilo,
 15 N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono; donde este R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^7 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^8 ;

R^3 es hidrógeno o halo;

- 20 R^4 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo,
 25 N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^9 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{10} ;

169

o donde si dos grupos R^4 están en carbonos adyacentes, pueden formar opcionalmente un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico; donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{11} ; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar

5 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{12} ;

n es 0-3; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;

R^5 , R^7 , R^9 y R^{11} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, 10 N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclil- R^{13} - o heterociclil- R^{14} -; donde R^5 , R^7 , R^9 y R^{11} , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente 15 sustituidos en el carbono con uno o más R^{15} ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{16} ;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{17})-, -C(O)-, -N(R^{18})C(O)-, -C(O)N(R^{19})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{20})- o -N(R^{21})SO₂-; donde R^{17} , R^{18} ,

20 R^{19} , R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y s es 0-2;

R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} y R^{16} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^6 , R^8 , R^{10} , R^{12} y R^{16} , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en 25 el carbono con uno o más R^{22} ; y

R^{15} y R^{22} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N -metil- N -etilamino, acetilamino, N -metilcarbamoilo, N -etilcarbamoilo, 30 N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, N -metil- N -etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo o N -metil- N -etilsulfamoilo;

170

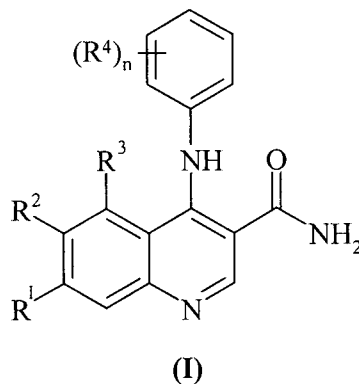
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que si R^1 es fenilo o pirid-4-ilo, R^2 no sea hidrógeno.

2. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como
5 los que se reivindican en la reivindicación 1 donde uno de R^1 y R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, donde este R^1 o R^2 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; y
10 el otro R^1 o R^2 se selecciona de C_{1-6} alcoxi;
 R^5 se selecciona de hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, carbociclicil- R^{13} - o heterociclicil- R^{14} -;
 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{17})-; donde R^{17} es hidrógeno;
15 R^6 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo; donde R^6 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{22} ; y
 R^{22} se selecciona de hidroxilo o metoxi.
3. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como
20 los que se reivindican en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde R^3 es hidrógeno.
4. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde R^4 se selecciona de halo y C_{1-6} alquilo.
25
5. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde n es 1 ó 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes.

171

6. Un compuesto de fórmula (I):

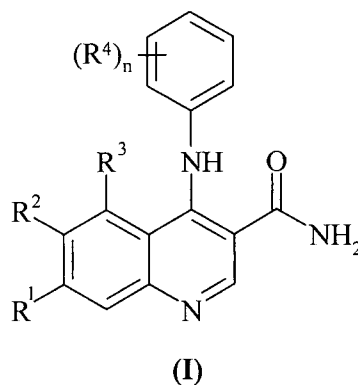


donde:

- 5 uno de R^1 y R^2 se selecciona de 1-(2-hidroxietil)-4-piperidilo,
 1-(3-metoxipropanoil)-4-piperidilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo,
 1-[(2R)-2-hidroxipropanoil]-4-piperidilo, 1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo,
 1-acetil-4-piperidilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-isobutylpirazol-4-ilo,
 1-isopropil-4-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo,
- 10 1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo, 3-(1-piperidil)propilo,
 3-(ciclopropilamino)propilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-aminopropilo,
 3-dimetilaminopropilo, 3-hidroxiprop-1-inilo, 3-hidroxipropilo, 3-piridilo, 4-piperidilo,
 4-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 6-oxo-1H-piridin-3-ilo, ciclopropilo, pirimidin-5-ilo, 3-(*t*-
 butoxicarbonilamino)propilo o 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilo;
- 15 el otro R^1 o R^2 se selecciona de metoxi o etoxi.
 R^3 es hidrógeno;
 R^4 se selecciona de fluoro, cloro, metilo y etilo;
 n es 1 ó 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

972

7. Un compuesto de fórmula (I):



seleccionado de:

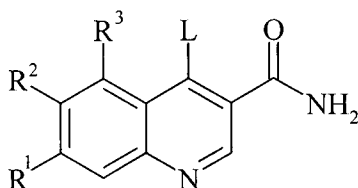
- 5 7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida;
 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida;
 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida;
 7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida;
- 10 4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida;
 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida;
 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(1-metilpiperidin-4-il)quinolina-3-carboxamida;
 4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida;
- 15 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida;
 y
 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxiquinolina-3-carboxamida;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

8. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como los que se reivindican en la reivindicación 1, donde el proceso comprende:

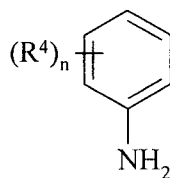
Proceso a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

- 75 -



(II)

donde L es un átomo o grupo que se puede desplazar; con un compuesto de fórmula (III):

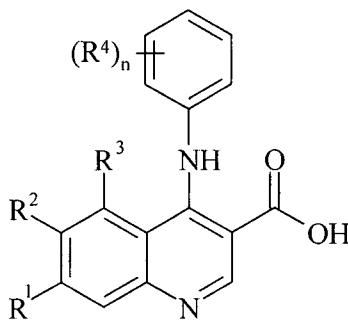


(III)

5

o

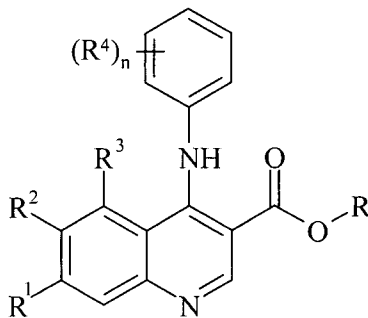
Proceso b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

10 o uno de sus derivados activados; con amoníaco; o

Proceso c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



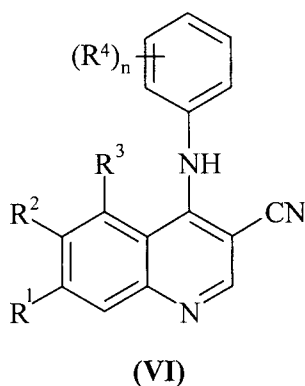
(V)

donde R es C₁₋₆alquilo, en particular metilo y etilo; con formamida y una base;

15

o

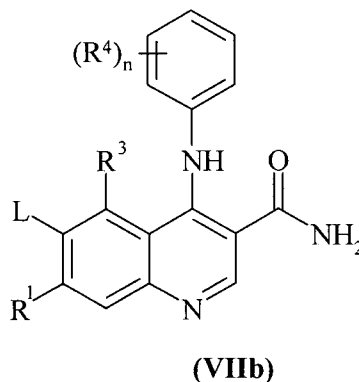
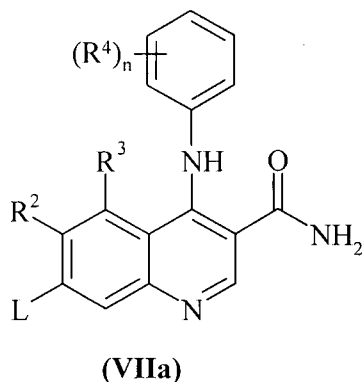
Proceso d) hidrólisis de un compuesto de fórmula (VI):



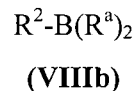
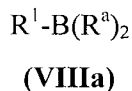
o

Proceso e) para compuestos de fórmula (I) cuando uno de R¹ y R² se selecciona de

- 5 C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, carbociclilo o heterociclilo unido a carbono, opcionalmente sustituido como se indica precedentemente; por reacción de un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb):



- 10 donde L es un grupo que se puede desplazar; con un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb)



donde -B(R^a)₂ es un derivado del ácido borónico o trialquilborano;

y después si fuera necesario:

- 15 i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
 ii) eliminar todos los grupos protectores;
 iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de
 20 sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para usar como un medicamento.

5 11. El uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la fabricación de un medicamento para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

10 12. El uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la fabricación de un medicamento para producir un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

15 13. El uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de melanoma, tumores tiroideos papilares, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y
20 páncreas, tumores sólidos primarios y recurrentes de piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios.

14. El uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga,
25 cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular.

30

15. El uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de osteólisis asociada a tumor,

osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluido lupus eritematoso sistémico, artritis incluida artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

16. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en la producción de un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

17. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

18. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de melanoma, tumores tiroideos papilares, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas, tumores sólidos primarios y recurrentes de piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios en un animal de sangre caliente como un ser humano.

19. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio,

próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma

5 folicular en un animal de sangre caliente como un ser humano.

20. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable

10 para usar en el tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluido lupus eritematoso sistémico, artritis incluida artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis,

15 obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente como un ser humano.

21. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como

20 los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

22. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como

los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para producir un efecto

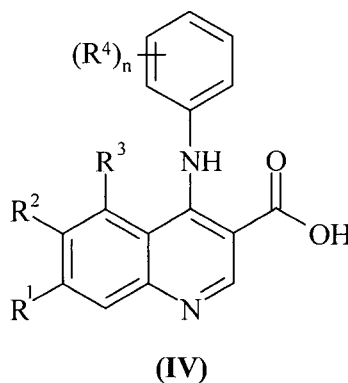
25 anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

23. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como

los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para el tratamiento de melanoma, tumores tiroideos papilares, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de

30 ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas, tumores sólidos primarios y recurrentes de piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios.

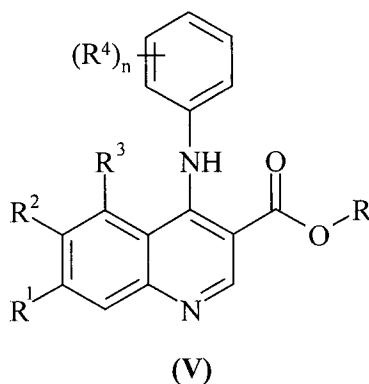
24. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular.
25. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para el tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluido lupus eritematoso sistémico, artritis incluida artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.
26. Un compuesto de fórmula (IV):



donde R₁-R₄ y n son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

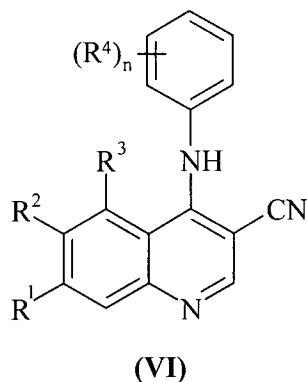
27. Un compuesto de fórmula (V):

- 81 -



donde R es C₁₋₆alquilo y R₁-R₄ y n son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

- 5 28. Un compuesto de fórmula (VI):



donde R₁-R₄ y n son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

- 10 29. Un método para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

15

30. Un método para producir un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
- 20

31. Un método para tratar melanoma, tumores tiroideos papilares, colangiocarcinomas, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, leucemias, tumores malignos linfoides, carcinomas y sarcomas en hígado, riñón, vejiga, próstata, mama y páncreas, tumores sólidos primarios y recurrentes de piel, colon, tiroides, pulmones y ovarios en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
32. Un método de tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
33. Un método de tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluido lupus eritematoso sistémico, artritis incluida artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los que se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

 Solicitud internacional N°
 PCT/GB2007/004263

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D215/54 C07D401/04 A61K31/47 A61P35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

C07D A61K A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-INTERNAL, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	US 6 002 008 A (WISSNER ALLAN [US] ET AL) 14 de Diciembre de 1999 (1999-12-14) columna 1, línea 15,16; reivindicaciones; ejemplos --	1,8-33
P,X	WO 2007/119046 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; COOK DONALD [US]; DAKIN) 25 de Octubre de 2007 (2007-10-25) resumen;reivindicaciones; ejemplos --	1-33

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

 Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional
 30 de Enero de 2008

 Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
 06/02/2008

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional

 Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patentlaan 2
 The Netherlands - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

van Laren, Martijn

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONALSolicitud internacional N°
PCT/GB2007/004263

182

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
ver MAS INFORMACIÓN en la hoja PCT/ISA/210
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud nacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4(a)..

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de la invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud nacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dada que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo, En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la protesta

☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.

☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.

☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

183

MAS INFORMACION CONTINUACION DE PCT/ISA/ 210

Continuación del Recuadro II.1

Las reivindicaciones 29-35 se relacionan con un método de tratamiento del cuerpo humano o animal. Sin embargo, una búsqueda ha sido realizada para estas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados de los compuestos.

Continuación del Recuadro II.1

Reivindicaciones Nos.: -

Regla 39.1 (IV) PCT - Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional N°
PCT/GB2007/004263

78H

Documento de patente citado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6002008	A	14-12-1999	NINGUNO	
WO 2007119046	A	25-10-2007	UY 30282 A1	30-11-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004263A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D215/54 C07D401/04 A61K31/47 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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 002 008 A (WISSNER ALLAN [US] ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) column 1, lines 15,16; claims; examples -----	1,8-33
P,X	WO 2007/119046 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; COOK DONALD [US]; DAKIN) 25 October 2007 (2007-10-25) abstract; claims; examples -----	1-33

☐ 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.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2008

Date of mailing of the international search report

06/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van Laren, Martijn

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/004263

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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 report covers 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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 29-33 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.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004263

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6002008	A	14-12-1999	NONE	
WO 2007119046	A	25-10-2007	UY 30282 A1	30-11-2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046886- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 16:36:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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 []

Felipe Navarro

Firma Responsable

Fecha 08-05-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA A.B.

REFERENCIA	Radicación No.	9 46886
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004263
	Fecha inicio fase nacional	10/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6773

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art. 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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

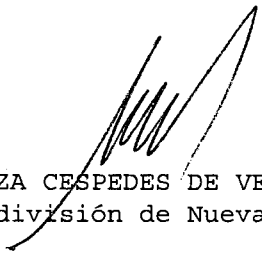
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 46886



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpa11 12 JUN. 2009

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

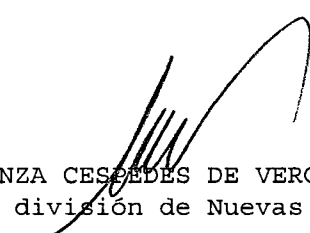
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA A.B.

REFERENCIA	Radicación No.	9 46886
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004263
	Fecha inicio fase nacional	10/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6774

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 11.2 JUN. 2009
adpall