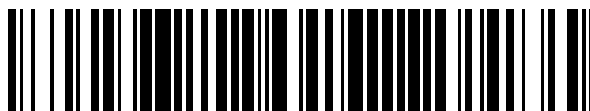


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 157**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08831122 .0**

96 Fecha de presentación: **05.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2188283**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **Piridazinas anilladas para el tratamiento de tumores dirigidos por señalización Hedgehog inapropiada**

30 Prioridad:

07.09.2007 US 967859 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**KAIZERMAN, JACOB;
LUCAS, BRIAN;
MCMINN, DUSTIN L. y
ZAMBONI, ROBERT**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 392 157 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Piridazinas anilladas para el tratamiento de tumores dirigidos por señalización Hedgehog inapropiada

Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud estadounidense provisional n.º 60/967.859 presentada el 7 de septiembre de 2007.

Campo de la invención

Esta invención se refiere generalmente al campo de la medicina y, más específicamente, a compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden, a usos y métodos para tratar el cáncer.

Antecedentes de la invención

Los miembros de la familia Hedgehog (Hh) de moléculas de señalización median muchos procesos importantes de formación de patrones de corto y largo alcance durante el desarrollo de invertebrados y vertebrados. La formación de patrones es la actividad mediante la cual las células embrionarias forman disposiciones espaciales ordenadas de tejidos diferenciados. Las proteínas Hedgehog se descubrieron por primera vez en *Drosophila*. Aunque existen algunas diferencias cruciales, los mecanismos de señalización generalmente están bien conservados entre *Drosophila* y organismos superiores. En la mosca, un único gen Hh regula el sistema de formación de patrones de discos segmentarios e imaginales. Por el contrario, en los vertebrados, una familia del gen Hh está implicada en el control de la asimetría izquierda-derecha, la polaridad en el SNC, somitas y extremidad, organogénesis, condrogénesis y espermatogénesis. Se han identificado tres homólogos de Hh en seres humanos: Sonic hedgehog (SHH), Indian hedgehog (IHH) y Desert hedgehog (DHH). La cascada de señalización Hh se inicia mediante la unión de Hh a las proteínas Patched (PTCH1 en seres humanos) en la célula diana. En ausencia del ligando Hh, PTCH1 reprime la actividad de Smoothened (SMO en seres humanos, Smo en ratón y smo en *Drosophila*), una proteína similar a receptor acoplado a proteínas G (GPCR). La señalización Hh en mamíferos requiere la presencia de cilios inmóviles en los que se ubican SMO y otros componentes de la ruta posterior para lograr la activación de los factores de transcripción GLI, los ortólogos de cubis interruptus (Ci). Las formas del activador y represor de Ci en mamíferos están representados por tres proteínas de dedos de zinc independientes, funcionando GLI1 y GLI2 principalmente como activadores y GLI3 como represor. Para su revisión, véase Rubin L.L. *et al.* (2006) Nature Reviews, vol 5, 1026-1033. El mecanismo mediante el cual esta cascada de señalización regula la proliferación implica la activación de ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas. El control de la diferenciación podría producirse mediante la producción de otras proteínas secretadas, incluyendo factores neurotróficos y angiogénicos.

Los esfuerzos de la química médica para identificar inhibidores de la ruta de Hh empezaron cuando Richard Keeler y colaboradores aislaron teratógenos a partir de *Veratrum californicum* en 1964. La investigación posterior estableció que el alcaloide conocido previamente, jervina, y el alcaloide descubierto recientemente, ciclopamina, podían inducir la ciclopía. Casi cuatro décadas después, se identificó el haz heptahelicoidal de Smo como el sitio de unión de ciclopamina usando su fotoafinidad y derivados fluorescentes. Chen, J. *et al.* (2002) Genes & Develop. 16: 2743-2748; Chen, J. *et al.* (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99: 14071-14076; Frank-Kamenetsky, M. *et al.* (2002) J. Biol. 1, artículo 10. Se usan varios ensayos para seleccionar antagonistas para Smo *in vitro*. Uno de los ensayos para la selección de alto rendimiento examina la actividad global de la ruta de Hh en un contexto celular determinando el grado de actividad de la proteína GLI efectora posterior. Chen *et al.*, citado anteriormente. Las líneas celulares de este tipo a menudo incorporan un indicador de luciferasa dependiente de GLI para la lectura del ensayo. La señal de luciferasa puede reforzarse mediante otras modificaciones mediante ingeniería genética, tales como la adición de Shh biológicamente activo, (por ejemplo, Shh con un resto octilo unido a su extremo N-terminal), o la utilización de líneas celulares que carecen de la función PTCH1. Alternativamente, la unión directa a Smo puede medirse a través del desplazamiento de un derivado de ciclopamina fluorescente. Además, también pueden usarse modelos de xenoinjerto de tumor basándose en líneas SCLC, biliares, de próstata, pancreáticas y de meduloblastoma.

En los últimos años se estableció que la activación aberrante de la ruta de señalización de Hh puede conducir a cáncer. El síndrome de Gorlin (SG), o síndrome de carcinoma basocelular nevoide, es una enfermedad genética autosómica dominante que se caracteriza por anomalías de desarrollo y la predisposición a tumores. Prácticamente todos los individuos con síndrome de Gorlin desarrollan carcinomas basocelulares (CBC), habitualmente en múltiples sitios, y están predispuestos a otras clases de cáncer así como, especialmente meduloblastoma, un tumor de células progenitoras neuronales granulares cerebelosas, rhabdomyosarcoma, un tumor muscular, así como fibromas y sarcomas de ovarios. Borzillo, G. *et al.* (2005) Curr. Topics in Med. Chem. 5: 147-157.

El CBC es el cáncer humano más común, siendo responsable de aproximadamente el 70% de los cánceres de piel en seres humanos, y representando al menos una tercera parte de todos los cánceres diagnosticados en los EE.UU. cada año. Más del 99% de los casos de CBC aparecen esporádicamente en la población, apareciendo sólo el 0,5% de los casos en individuos con SG. El CBC casi nunca metastatiza, pero puede ser localmente agresivo y recurrente. Las mutaciones de inactivación en PTCH1 se producen de la manera más común en estos tumores. Un subconjunto de CBC se dirige mediante mutaciones en SMO, y estas mutaciones activan la ruta generando proteínas con una

sensibilidad disminuida con respecto a la supresión de PTCH1.

El meduloblastoma (MB) es un tumor cerebral que se forma en el cerebelo de niños y adultos jóvenes, y puede ser el resultado final de defectos en la organogénesis cerebelosa. El MB, además del CBC, tiene una implicación bien reconocida en la ruta de Hh. El desenlace de este cáncer es casi invariablemente malo. La cirugía con radioterapia o quimioterapia posterior aumenta la supervivencia hasta más del 50%, pero existe una grave morbilidad asociada con el tratamiento, incluyendo retraso mental. Se han sometido a prueba antagonistas de la ruta de Hh en cultivo celular y modelos de ratón de meduloblastoma. Se ha demostrado que una nueva clase de antagonistas de Hh de unión a SMO es muy potente. Berman C. M. *et al.* (2002) *Science* 297: 1559-1561.

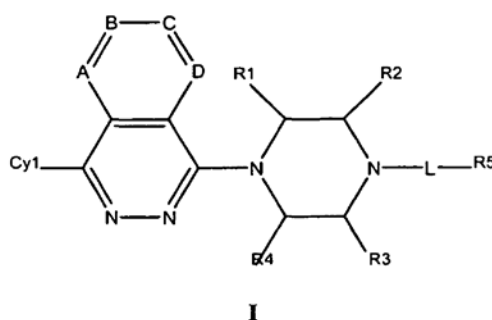
Se ha implicado la ruta de Hh en muchos otros tipos de cáncer, incluyendo cáncer de páncreas, otros tumores del tracto gastrointestinal (GI) y cáncer de próstata. Se ha mostrado de manera temprana la expresión anómala de SHH, PTCH1 y SMO en la formación de tumores de páncreas humanos. Thayer, S.P. *et al.* (2003) *Nature* 425: 313-317. Se encontró que varias líneas celulares de cáncer de páncreas eran positivas para PTCH1 y SMO y se inhibía su crecimiento *in vitro* por ciclopamina, sugiriendo un bucle autocrino activo a través del que las células tumorales tanto generan como responden al ligando de Hh. Además, el tratamiento sistémico con ciclopamina ralentizó el crecimiento de tumores formados cuando se implantan estas líneas celulares en ratones inmunocomprometidos. Se realizaron observaciones similares para tumores de páncreas y otros tumores GI. Berman, D.M. *et al.* (2003) *Nature* 425: 846-851. También se proporcionaron datos similares para cáncer de próstata, incluyendo la sobreexpresión de SHH en biopsias tumorales, especialmente en tumores de grado Gleason superior, y efectos inhibidores *in vitro* e *in vivo* de ciclopamina sobre el crecimiento de líneas celulares de cáncer de próstata. La ruta de Hh se implicó además en la metástasis de tumores de próstata, ya que la capacidad de las células AT6.3 para metastatizar al pulmón se suprimió completamente por la ciclopamina, y pudo inducirse la metástasis de AT2.1, un clon que casi nunca metastatiza, mediante la sobreexpresión de GLI1, de manera no sensible a ciclopamina.

Se ha demostrado recientemente que Hh puede estar implicado en el desarrollo de un subconjunto significativo de carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC). Watkins, D. N. *et al.* (2003) *Nature* 422: 313-317. En este estudio, se encontró que los componentes de la ruta de Shh se reactivaban en un modelo de ratón de daño agudo a las vías respiratorias provocado por naftaleno. Aproximadamente el 50-70% de las líneas de SCLC y tumores primarios expresaban transcritos (SHH, PTCH1, GLI1) indicativos de la señalización de Shh activada. La ciclopamina bloqueó el crecimiento sólo de aquellas células con señalización Hh persistente, y este efecto se suprimió mediante la sobreexpresión de GLI1. Ninguno de los efectos de ciclopamina pudo reproducirse con tomatidina, un compuesto que es estructuralmente similar pero inactivo frente a SMO.

Estos resultados demuestran que la ruta de Hh es una diana farmacológica importante para una variedad de cánceres. Los compuestos y las composiciones de la presente invención presentan una opción de tratamiento importante para todos los tumores dirigidos por una señalización Hh inapropiada.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que todos los sustituyentes son tal como se definen en la descripción detallada.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I, solvatos, profármacos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención se refiere a métodos de tratamiento de cáncer, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita. En un aspecto, el cáncer puede ser cáncer de páncreas. En otro aspecto, el cáncer puede ser carcinoma basocelular, meduloblastoma, síndrome de Gorlin, cáncer de próstata o pulmón. La invención proporciona además métodos para tratar cáncer, que comprende además administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos y agentes de tipo interferón.

En un aspecto, la invención se refiere a métodos de tratamiento de angiogénesis en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita. En otro aspecto, la invención proporciona métodos de reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita.

En un aspecto, el sujeto puede ser un ser humano.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

“Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar o se ha expuesto a la enfermedad o estados que puedan provocar la enfermedad, o predispuesto a la enfermedad pero no experimenta aún ni muestra síntomas de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o cualquiera de sus síntomas clínicos, o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o cualquiera de sus síntomas clínicos.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” es la cantidad del compuesto de la invención que logrará el objetivo de prevención del trastorno o mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia. La mejora en la gravedad del trastorno incluye la reversión de la enfermedad, así como la ralentización de la progresión de la enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer cervicouterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, meduloblastoma y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término “cáncer” tal como se usa en el presente documento no se limita a ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los métodos de la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se encuentran acompañados por señalización aberrante en la ruta de Hh.

A menos que se especifique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a los términos que se encuentran en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

El término “H” indica un átomo de hidrógeno individual. Este radical puede unirse, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

El término “alquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C₁-C₈ significa de uno a ocho carbonos). Por ejemplo, alquilo C₁-C₈ significa que incluye, pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilmetilo y neohexilo.

El término “alqueno” tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y al menos un enlace doble. Los ejemplos de un grupo alqueno C₂-C₈ incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno e isoocteno.

El término “alquileo” se refiere a un grupo alquilo divalente (por ejemplo, un grupo alquilo unido a otros dos restos, normalmente como grupo de unión). Los ejemplos de un alquileo (C₁-C₈) incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, así como versiones ramificadas de los mismos. El término “alquenoileo” se refiere a un grupo alqueno divalente (por ejemplo, un grupo alqueno unido a otros dos restos, normalmente como grupo de unión). Los ejemplos de un grupo alquenoileo C₂-C₈ incluyen -CH=CH-, -CH₂CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂-, así como versiones ramificadas de los mismos.

Normalmente, un grupo alquilo, alqueno, alquileo o alquenoileo tendrá de desde 1 hasta 24 átomos de carbono, prefiriéndose aquellos grupos con 10 átomos de carbono o menos en la presente invención. Un “alquilo inferior” “alqueno inferior” o “alquileo inferior” es un grupo alquilo o alquileo de cadena corta, que tiene generalmente ocho átomos de carbono o menos.

El término “heteroátomo” pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

El término “heteroalquilo,” por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo

contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, estable, o combinaciones del mismo, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El/los heteroátomo(s) de O, N y S puede(n) colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo de Si puede colocarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{Si(CH}_3\text{)}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$ y $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-Si(CH}_3\text{)}_3$. También están incluidos en el término "heteroalquilo" aquellos radicales descritos en más detalle a continuación como "heteroalquileno" y "heterocicloalquilo."

El término "cicloalquilo" por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a menos que se indique lo contrario, la versión cíclica de "alquilo". Por tanto, el término "cicloalquilo" pretende estar incluido en los términos "alquilo". Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclobutileno, ciclohexileno y similares.

Los términos "heterocicloalquilo" y "heterocicloalquileno" tal como se usan en el presente documento, se refieren a versiones cíclicas de heteroalquilo y heteroalquileno tal como se describió anteriormente. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperainilo y tritanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilenilo incluyen pirrolinilo, imidazolinilo y 2H-piranilo.

El término "arilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado aromático de 6 a 14 miembros monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo de heterociclo aromático de 5 a 14 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Heteroarilos representativos son triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, oxetanilo, azepinilo, piperazinilo, morfolinilo, dioxanilo, tietanilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede no estar sustituido o estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

Los términos "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" pretenden incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo o heteroarilo se une a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) o un grupo heteroalquilo (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares). "Heteroarilalquilo" pretende incluir aquellos radicales en los que un grupo heteroarilo se une a un grupo alquilo.

El término "heterociclo", "residuo heterocíclico" o "heterociclilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a sistemas de anillos de 3 a 14 miembros que son o bien saturados, insaturados, o bien aromáticos, y que contienen desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos pueden abarcar un heterociclo o heteroarilo condensado a un anillo de benceno. El heterociclo puede unirse mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos, heterocicloalquilos y heterocicloalquilenilos tal como se definió anteriormente. Los ejemplos representativos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, triazolilo, tetrazolilo, azirininilo, diaziridinilo, diazirinilo, oxaziridinilo, azetidinilo, azetidinonilo, oxetanilo, tietanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, purinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un grupo heterociclo puede no estar sustituido o estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

El término "alcoxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo $-\text{O-}$ alquilo. Por ejemplo, un grupo alcoxilo incluye $-\text{O-}$ metilo, $-\text{O-}$ etilo, $-\text{O-}$ propilo, $-\text{O-}$ isopropilo, $-\text{O-}$ butilo, $-\text{O-}$ sec-butilo, $-\text{O-}$ terc-butilo, $-\text{O-}$ pentilo, $-\text{O-}$ isopentilo, $-\text{O-}$ neopentilo, $-\text{O-}$ hexilo, $-\text{O-}$ isohexilo y $-\text{O-}$ neohexilo. El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alcoxilo adjunto a un radical alquilo. El término "ariloxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo $-\text{O-}$ arilo. El término "alcoxiarilo" se refiere a un grupo alcoxilo unido a un radical arilo.

El término "amino" se refiere a una funcionalidad química $-\text{NR}'\text{R}'$, en la que R' y R' son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

El término “aminoalquilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (normalmente de uno a ocho átomos de carbono) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_1-C_8 se reemplazan por una amina. Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, t-butilaminometilo, isopropilaminometilo y similares. El término “alquilamino” se refiere a un grupo amino en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo alquilo. De manera similar, el término “dialquilamino” se refiere a un grupo amino que tiene dos grupos alquilo unidos que pueden ser iguales o diferentes.

El término “halo” o “halógeno” tal como se usa en el presente documento se refiere a $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$.

- 10 El término “haloalquilo,” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_1-C_6 se reemplaza por un átomo de halógeno, que puede ser igual o diferente. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo. Por tanto, el término “haloalquilo” incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila entre dos y $(2m'+1)$ átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo). El término “perhaloalquilo” significa, a menos que se indique lo contrario, alquilo sustituido con $(2m'+1)$ átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término “perhaloalquilo (C_1-C_4)”, pretende incluir trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

- 20 El término “sulfonilo”, ya se use solo o con relación a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales divalentes $-SO_2-$.

Los términos “carboxi” o “carboxilo”, ya se usen solos o con otros términos, tales como “carboxialquilo”, indican $-CO_2H$.

El término “carbonilo”, ya se use solo o con otros términos, tales como “aminocarbonilo”, indica $-(C=O)-$.

- 25 El término “aminocarbonilo” indica un grupo amida de fórmula $-C(=O)NH_2$.

El término “protegido” con respecto a grupos hidroxilo, grupos de amina, grupos carboxilo y grupos sulfhidrilo se refiere a formas de estas funcionalidades que están protegidas frente a una reacción no deseable con un grupo protector conocido por los expertos en la técnica tales como los expuestos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª edición, 1999) que pueden añadirse o eliminarse usando los procedimientos expuestos en ese documento. Los ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, silil éteres tales como aquellos obtenidos mediante la reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero sin limitarse a, t-butildimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; metil y etil éteres sustituidos tales como, pero sin limitarse a metoximetil éter, metitimetil éter, benciloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropiraniol éteres, 1-etoxietil éter, alil éter, bencil éter; ésteres tales como, pero sin limitarse a, formiato de benzoílo, formiato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Los ejemplos de grupos de amina protegidos incluyen, pero no se limitan a, amidas tales como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida y benzamida; imidas, tales como ftalimida y ditiosuccinimida; y otros. Los ejemplos de grupos sulfhidrilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, tioéteres tales como S-bencil tioéter y S-4-picolil tioéter; derivados de S-metilo sustituidos tales como hemitio, ditio y aminotio-acetales; y otros.

- 40 Los compuestos de la invención también pueden existir en diversas formas isoméricas, incluyendo isómeros configuracionales, geométricos y conformacionales, así como que existen en diversas formas tautoméricas, particularmente aquellas que difieren en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Tal como se usa en el presente documento, el término “isómero” pretende abarcar todas las formas isoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo formas tautoméricas del compuesto.

- 45 Determinados compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un compuesto de la invención puede estar en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención abarca compuestos de la invención y sus usos tal como se describe en el presente documento en forma de sus isómeros ópticos, y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los moduladores del receptor Smoothed pueden obtenerse mediante técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral, tecnología de lecho móvil simulado o mediante separación química de estereoisómeros a través del empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

- 55 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término “estereoisómero” significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de

aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Un “farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal o éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras la administración a un paciente puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o residuo del mismo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien puros o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puros o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácidos acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19). Determinados compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición o bien de base o bien de ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la invención.

También se describen compuestos que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que un fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. Se conoce en la técnica una amplia variedad de derivados de profármaco, tales como aquellos que se basan en escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la invención que se administra como un éster, pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto de la invención.

Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la invención. Determinados compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y pretenden estar dentro del alcance de la invención.

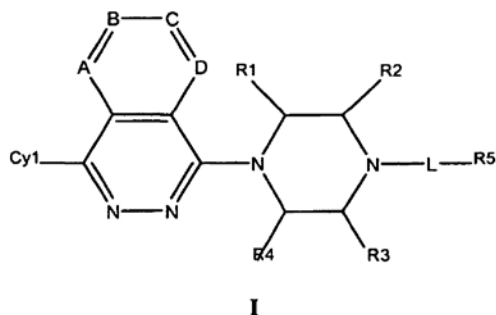
Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivos o no, pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la invención.

Debe observarse que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a tal estructura, prevalece la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una

estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, va a interpretarse que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

II. Compuestos que modulan el receptor Smoothed y composiciones farmacéuticas que los comprenden, administración y dosificación

- 5 La presente invención se refiere a compuestos útiles en el tratamiento de cáncer y angiogénesis tal como se definen mediante la fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que

- 10 A, B, C y D se seleccionan independientemente de CH o N, siempre que al menos uno pero no más de dos de A, B, C y D sea N,

Cy¹ es fenilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -R^cOC(=O)NR^aR^b, -R^cOH, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -R^b(R^a)C(=O)R^c, -R^bN(R^a)C(=O)OR^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c;

- 15 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -C(=O)OR^a, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c, siempre que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ no sea H;

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

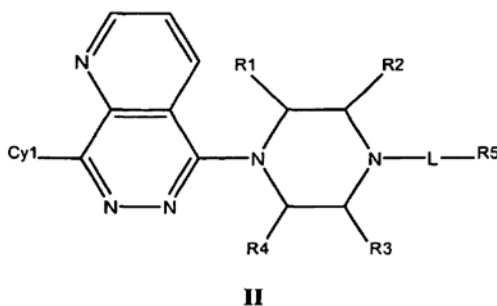
- 20 m es 1 ó 2;

L es -C(=O)- o -S(=O)_m-;

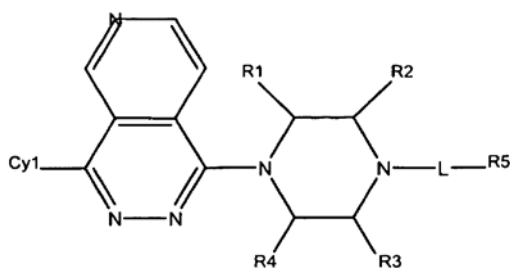
R⁵ es -NR^aR^b o Cy²;

- 25 Cy² es un anillo monocíclico de 6 miembros parcial o totalmente saturado o insaturado formado por átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos, estando el anillo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(=O)OR^c, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c.

- 30 En un aspecto, la invención proporciona los compuestos representados por la fórmula II o sales farmacéuticamente de los mismos.

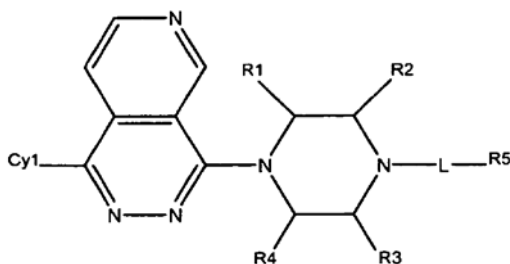


En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos representados por la fórmula III o sales farmacéuticamente de los mismos.



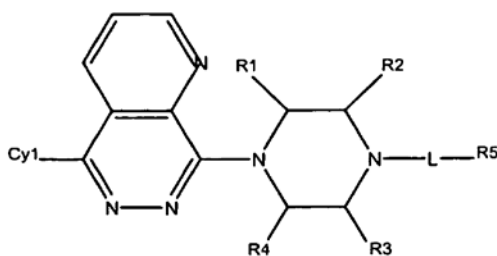
III

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos representados por la fórmula IV o sales farmacéuticamente de los mismos.



IV

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos representados por la fórmula V o sales farmacéuticamente de los mismos.



V

- 10 La invención proporciona además compuestos de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que Cy¹ es fenilo no sustituido. En un aspecto, Cy¹ puede ser fenilo sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -R^cOC(=O)NR^aR^b, -R^cOH, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -R^bN(R^a)C(=O)R^c y -R^bN(R^a)C(=O)OR^c.

- 15 La invención proporciona además compuestos de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R¹, R², R³ y R⁴ pueden seleccionarse independientemente cada uno de H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, siempre que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ no sea H. En un aspecto, R¹, R², R³ pueden ser cada uno H y R⁴ es alquilo C₁₋₆. R⁴ puede ser, por ejemplo, metilo. En otro aspecto, R¹ y R³ pueden ser cada uno H y R² y R⁴ pueden ser cada uno independientemente alquilo C₁₋₆. Cada R² y R⁴ pueden ser, independientemente, metilo. En un aspecto adicional, R¹, R³ y R⁴ pueden ser cada uno H y R² puede ser alquilo C₁₋₆. En otro aspecto, R¹, R² y R⁴ pueden ser cada uno H y R³ puede ser alquilo C₁₋₆. En un aspecto adicional, R², R³ y R⁴ pueden ser cada uno H y R¹ puede ser alquilo C₁₋₆. En otro aspecto, R¹ y R³ pueden ser cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ y R² y R⁴ pueden ser cada uno H.

La invención proporciona compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que L es -C(=O)-. En otro aspecto, L puede ser -S(=O)₂- o -S(=O)-.

- 25 La invención proporciona además compuestos de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que R⁵ es Cy². En un aspecto, Cy² puede ser fenilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₁₋₈, alquino C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(=O)OR^c, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c. En un aspecto adicional, Cy² puede ser fenilo sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo y -OR^c. En otro aspecto, Cy² puede ser

fenilo no sustituido. En un aspecto alternativo, Cy² puede ser ciclohexilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueniilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(=O)OR^c, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c. Los sustituyentes en este caso pueden seleccionarse del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano e hidroxilo. En un aspecto adicional, Cy² puede ser piperidilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueniilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(=O)OR^c, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c. En un aspecto alternativo, piperidilo puede no estar sustituido. En un aspecto adicional, Cy² puede ser morfolinilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueniilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(=O)OR^c, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c. En otro aspecto, Cy² puede ser tetrahidro-2H-piraniilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueniilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(=O)OR^c, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c.

La invención proporciona además compuestos de fórmula I, seleccionándose los compuestos de la lista que consiste en:

- (S)-(2-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
- (S)-(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
- (S)-(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona,
- (S)-(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona,
- Carbamato de (S)-(4-(4-(3-metil-4-(piperidin-1-carbonil)piperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilo,
- ((R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
- (R)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
- (R)-ciclohexil(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
- ((R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(ciclohexil)metanona,
- (R)-(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
- (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
- ((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)((R)-3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
- ((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)((R)-3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
- (R)-(3-metil-4-(4-fenilpirido[4,3-d]piridazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
- (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[4,3-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona,
- (S)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
- (S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
- (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(morfolino)metanona,
- (R)-N,3-dimetil-N-fenil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxamida,
- (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona,
- (R)-N,N,3-trimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxamida,
- (R)-(4,4-difluoropiperidin-1-il)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
- (4,4-difluorociclohexil)((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
- (4,4-difluorociclohexil)((2R,5S)-2,5-dimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
- (S)-(4,4-difluoropiperidin-1-il)(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,

(4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilcarbamato de (S)-metilo,

(S)-N-((4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metil)acetamida,

Carbamato de (S)-(4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilo,

5 (R)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,

(R)-(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,

(R)-4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzonitrilo,

(R)-4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzonitrilo,

(R)-4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzamida,

10 (R)-(4-(1-(4-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,

(R)-(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,

(S)-(2-metil-4-(5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,

(R)-(3-metil-4-(5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,

(R)-(3-metil-4-(8-fenilpirido[3,2-d]piridazin-5-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,

15 (R)-(4-(5-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,

((R)-4-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,

(R)-(3-metil-4-(5-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,

(R)-4-(8-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-5-il)benzonitrilo, y

(R)-(3-metil-4-(8-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,2-d]piridazin-5-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,

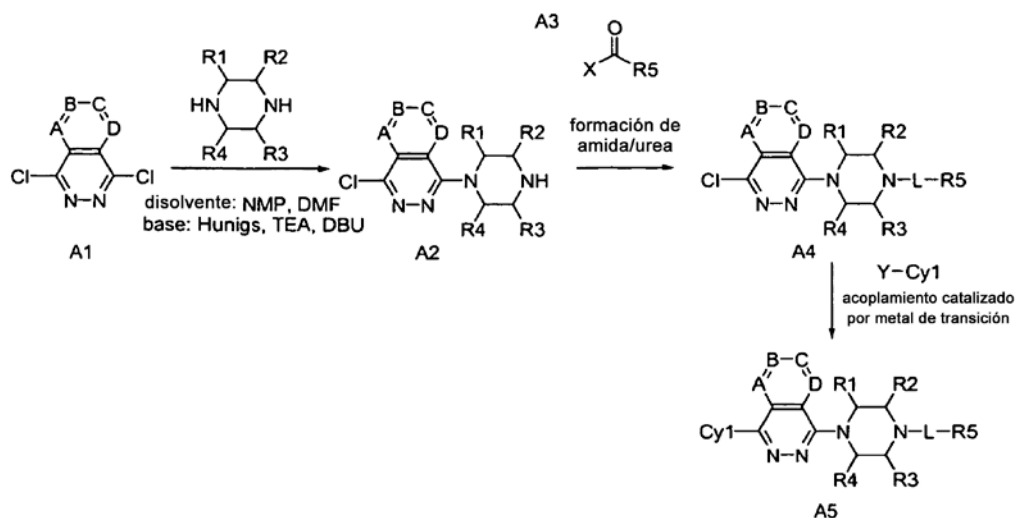
20 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A. Preparación de compuestos

La presente invención comprende procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I.

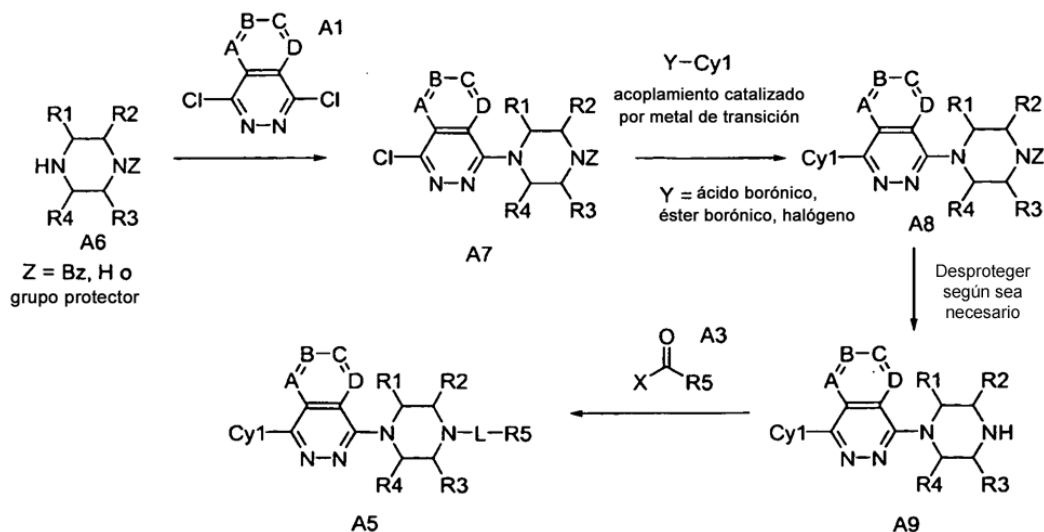
25 Los métodos A-D a continuación proporcionan esquemas sintéticos a modo de ejemplo para la preparación de los compuestos de la presente invención. Un experto en la técnica entenderá que también son útiles métodos adicionales. En otras palabras, pueden prepararse los compuestos de la invención usando síntesis orgánica usando materiales de partida, reactivos y reacciones bien conocidos en la técnica.

Determinados compuestos de la invención pueden prepararse de manera conveniente mediante un procedimiento general expuesto en el método A.



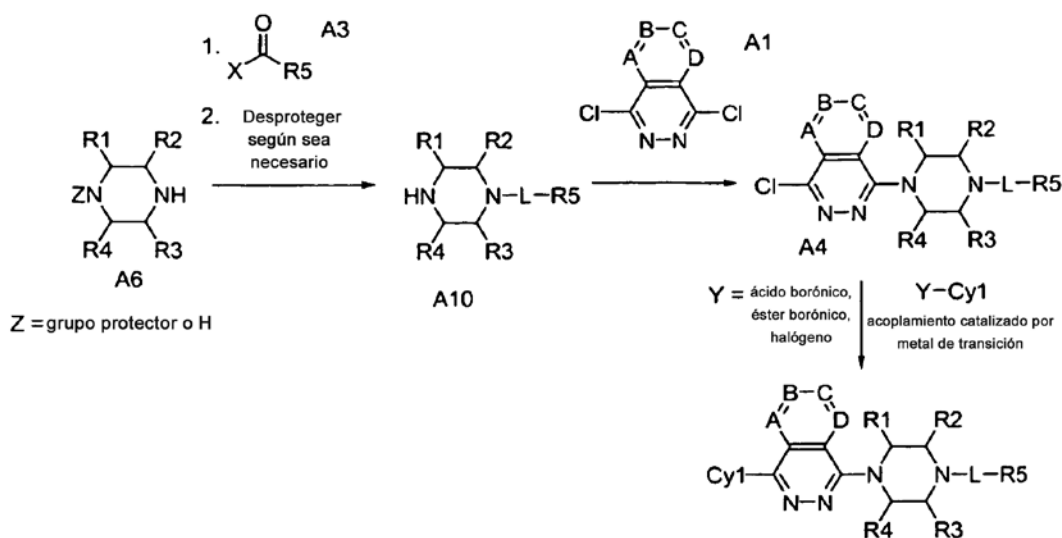
Método A: El dicloro-heterociclo A1 puede sustituirse directamente con una piperazina sustituida o no sustituida apropiadamente en presencia o ausencia de una base (inorgánica u orgánica) y la presencia o ausencia de disolvente (DMF, NMP, etc.) para obtener, tras la separación, ambos regioisómeros posibles A2. El producto A2 puede transformarse a compuestos unidos a L usando el reactivo A3 en el que X puede elegirse de un grupo apropiado tal como OH, Cl, o de cualquier grupo que pueda activar un grupo carbonilo mediante una amina (imidazol, p-nitrofenol, etc.) para formar eficazmente una amida o urea (A4). El acoplamiento para producir A4 puede estar asistido por el uso de bases orgánicas o inorgánicas, agentes activantes tales como EDC/ HOAT y catalizadores tales como DMAP o HOBT, etc. La instalación del grupo Cy¹ puede lograrse mediante transformaciones que forman enlaces carbono-nitrógeno o carbono-carbono catalizadas por metal de transición conocidas en la técnica tales como arilaciones de Suzuki, acoplamientos de Stille, acoplamientos de Negishi, aminaciones de Buchwald, etc. para obtener A5.

Determinados compuestos de la invención pueden prepararse de manera conveniente mediante un procedimiento general expuesto en el método B.



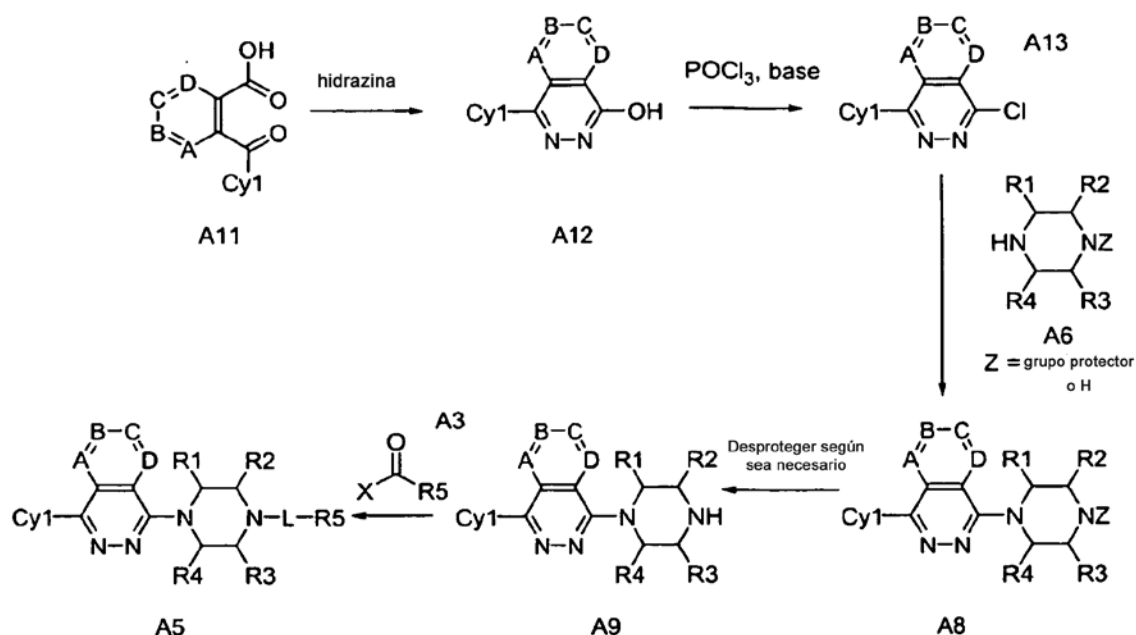
Método B: El dicloro-heterociclo A1 puede sustituirse directamente en presencia o ausencia de una base y la presencia o ausencia de disolvente con una piperazina A6 sustituida o no sustituida apropiadamente, protegida o no protegida en uno de los dos nitrógenos, benzoilada o no benzoilada en uno de los dos nitrógenos para obtener, tras la separación, ambos regioisómeros posibles A7. La instalación del grupo Cy¹ puede lograrse mediante transformaciones que forman enlaces carbono-nitrógeno o carbono-carbono catalizadas por metal de transición conocidas en la técnica tales como arilaciones de Suzuki, acoplamientos de Stille, acoplamientos de Negishi, aminaciones de Buchwald, etc. para obtener A8. El producto A8 puede desprotegerse según sea apropiado (es decir, si Z = Boc, puede usarse TFA en diclorometano, etc.) para obtener A9 que luego puede transformarse en los compuestos unidos a L usando el reactivo A3 en el que X puede elegirse de un grupo apropiado tal como OH, Cl, o de cualquier grupo que pueda activar un grupo carbonilo mediante una amina (imidazol, p-nitrofenol, etc.) para formar eficazmente una amida o urea (A5). El acoplamiento para producir A5 puede estar asistido por el uso de bases orgánicas o inorgánicas, agentes activantes tales como EDC/ HOAT y catalizadores tales como DMAP o HOBT, etc. En el caso que Z = benzoílo, A5 se obtiene directamente a partir de A7.

Determinados compuestos de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento general expuesto en el método C.



Método C: El producto intermedio A6 puede transformarse alternativamente en los compuestos unidos a L usando el reactivo A3 en el que X puede elegirse de un grupo apropiado tal como OH, Cl, o de cualquier grupo que pueda activar un grupo carbonilo mediante una amina (imidazol, p-nitrofenol, etc.) para formar eficazmente una amida o urea. El acoplamiento puede estar asistido por el uso de bases orgánicas o inorgánicas, agentes activantes tales como EDC/ HOAT y catalizadores tales como DMAP o HOBT, etc. En ejemplos en los que Z = H, A10 se obtiene directamente. En ejemplos en los que Z = grupo protector, se aplican métodos convencionales para la eliminación del grupo protector para obtener A10 (es decir, si Z = Boc, puede usarse TFA en diclorometano, etc.). El dicloro-heterociclo A1 puede sustituirse directamente en presencia o ausencia de una base y la presencia o ausencia de disolvente (DMF, NMP, etc) con una piperazina sustituida o no sustituida apropiadamente para obtener, tras la separación, ambos regioisómeros posibles A4. La instalación del grupo Cy¹ puede lograrse mediante transformaciones que forman enlaces carbono-nitrógeno o carbono-carbono catalizadas por metal de transición conocidas en la técnica tales como arilaciones de Suzuki, acoplamientos de Stille, acoplamientos de Negishi, aminaciones de Buchwald, etc. para obtener A5.

Determinados compuestos de la invención pueden prepararse de manera conveniente mediante un procedimiento general expuesto en el método D.



Método D: El producto intermedio A11 puede someterse a ciclación para dar A12 mediante reflujo con hidrazina o hidrato de hidrazina con o sin disolvente (agua, diversos alcoholes, mezclas de los mismos, etc.). El reflujo de A12 con oxiclورو de fósforo en presencia de una base orgánica (es decir, base de Hünig, trietilamina, piridina, etc.) produce A13 como sustrato para la adición nucleofílica mediante A6 en exceso para obtener A8. En ejemplos en los que Z = grupo protector, pueden usarse métodos convencionales para la eliminación del grupo protector que se aplican para obtener A9 (es decir, si Z = Boc, puede usarse TFA en diclorometano, etc.). El producto intermedio A9

puede transformarse luego en compuestos unidos a L usando el reactivo A3 en el que X puede elegirse de un grupo apropiado tal como OH, Cl, o de cualquier grupo que pueda activar un grupo carbonilo mediante una amina (imidazol, p-nitrofenol, etc.) para formar eficazmente una amida o urea (A5). El acoplamiento para producir A5 puede estar asistido por el uso de bases orgánicas o inorgánicas, agentes activantes tales como EDC/ HOAT y catalizadores tales como DMAP o HOBt, etc.

B. Composiciones farmacéuticas y administración

Los compuestos útiles en la presente invención pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato. Cuando los compuestos de la invención incluyen una función ácida tal como un grupo carboxilo, entonces las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas para el grupo carboxilo se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio, de amonio cuaternario y similares. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables," véase más adelante y Berge *et al.* J. Pharm. Sci. 66: 1, 1977. En determinadas realizaciones de la invención pueden usarse sales de clorhidrato y sales de ácido metanosulfónico.

Para la administración, los compuestos útiles en esta invención se combinan comúnmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábica, gelatina, alginato de sodio, polivinil-pirrolidina y/o poli(alcohol vinílico), y prepararse como comprimidos o encapsularse para la administración convencional. Alternativamente, los compuestos útiles en esta invención pueden disolverse en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El vehículo o diluyente puede incluir material con retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse en una forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones etc.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Los comprimidos y las pastillas pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

La cantidad terapéuticamente eficaz del modulador del receptor Smoothed en las composiciones útiles en la invención pueden oscilar entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 180 mg, por ejemplo entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 180 mg, o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg del antagonista alisado por sujeto. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en la composición puede elegirse de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 1 mg, 5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg.

Aunque puede ser posible administrar un compuesto de la invención a un sujeto solo, el compuesto administrado estará presente normalmente como principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, una composición farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto modulador del receptor Smoothed, o una cantidad de dosificación eficaz de al menos un compuesto modulador del receptor Smoothed.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad de dosificación eficaz" es una cantidad que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista alisado cuando se proporciona como dosis única, en múltiples dosis, o como dosis parcial. Por tanto, una cantidad de dosificación eficaz del antagonista alisado de la invención incluye una cantidad mayor que, igual a o menor que una cantidad eficaz del compuesto; por ejemplo, una

5

composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o alternatively, una composición farmacéutica de múltiples dosis, tal como polvos, líquidos y similares, en la que se administra una cantidad eficaz del compuesto modulador del receptor Smoothened administrando una parte de la composición.

10

15

Alternativamente, puede administrarse una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del modulador del receptor Smoothened en una cantidad menor a la cantidad eficaz durante uno o más periodos de tiempo (por ejemplo, una administración una vez al día, y una administración dos veces al día), por ejemplo para determinar la dosis eficaz para un sujeto individual, para desensibilizar un sujeto individual frente a efectos secundarios potenciales, para permitir el reajuste o la reducción de la dosificación eficaz de uno o más de otros

20

III. Combinaciones

La cantidad de dosificación eficaz de la composición farmacéutica útil en la invención puede oscilar entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 360 mg desde una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo aproximadamente 5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg o aproximadamente 360 mg desde una forma de dosificación unitaria.

25

Aunque pueden administrarse los compuestos de la invención como el único principio activo farmacéutico, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administra como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones individuales que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una composición única.

30

La expresión "terapia de combinación", al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y también pretende abarcar la coadministración de estos agentes de manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fijada de estos principios activos o en múltiples cápsulas, individuales para cada agente.

35

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tal como con radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos.

40

Si se formula como dosis fijada, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es apropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes de, de manera simultánea con o bien tras la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido.

45

En la actualidad, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en escisión quirúrgica seguido por o bien radioterapia o bien quimioterapia administrada por vía intravenosa. El régimen de quimioterapia típico consiste en o bien agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de CDK o bien venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis máxima tolerada y por tanto las toxicidades limitantes de la dosis incluyen normalmente, náuseas, vómitos, diarrea, caída del cabello, neutropenia y similares.

50

Existen grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en el uso comercial, en la evaluación clínica y en el desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia con fármacos de combinación. Tales agentes antineoplásicos se clasifican en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes varios.

55

Una primera familia de agentes antineoplásicos, que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de inhibidor de timidilato sintasa/de tipo antimetabolito. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos antimetabolito adecuados de, pero no se limitan a, el grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentil-citosina, fosfato-estearato de citarabina, conjugados de citarabina, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015,

fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropil-pirrolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norespermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, tioguanina, tiazofurina, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirosina cinasa, Taiho UFT y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados de, pero no se limitan a, el grupo que consiste en Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucilo, budotitano, Wakunaga CA-102, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, ciplatato, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(My^r)₂, difenilespiomustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatino, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, espiromustina, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Pueden seleccionarse agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados de, pero no se limitan a, el grupo que consiste en Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinina, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C-1027, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicina B, Shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirhodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoenactina, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomycin, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, esparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, estefimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricrozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN- 10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia variada de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de pero sin limitarse al grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonina, amonafida, amfetinila, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, glicinato de afidicolina, asparaginas, Avarol, baccarina, batracilina, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantreno, Bristol-Myers BMY-40481, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, Wellcome BW- 502, Wellcome BW-773, caracemida, clorhidrato de carmetizol, Ajinomoto CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemnina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, Tsumura EPMTc, los epotilones, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de galio, genkwadafnina, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxíurea, BTG ICRF-187, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leucorregulina, lonidamina, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, maricina, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metilanolinoacridina, Molecular Genetics MGI-136, minactivina, mitonafida, mitouidona mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, Taiho NCU-190, derivado de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, ocreotida, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS,

restrictin-P, reteliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, Stypoldione, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, tenipósido, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, topotecán, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukráina, Eastman Kodak USB-006, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanóolidos y Yamanouchi YM-534.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestima, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoileucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucin diftotox, desloreline, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco HIT, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa-natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreótido, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuporelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario de apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteínas de estimulación de eritropoyesis novedosas, octreotida NSC 631570, oprelvequina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peg-interferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, Picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal anti-timocitos de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm)-lexidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporquina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna Maruyama, vacuna contra lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, Acm CA 125 (Biomira), Acm contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), Acm HER-2 y Fc (Medarex), Acm 105AD7 idiopático (CRC Technology), Acm CEA idiopático (Trilex), Acm LYM-1-yodo 131 (Techniclone), Acm polimórfico epitelial de mucina-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafina gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurina de etilo de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna contra oncolisado de melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna contra lisados celulares de melanoma viral (Hospital Royal Newcastle) o valspodar.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptores o enzimas), y promover de ese modo la muerte celular o detención del crecimiento celular.

Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTIN™ (trastuzumab), que puede usarse para tratar el cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXAN™ (rituximab), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan) y LYMPHOCIDE™ (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVAC™ que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores estromales gastrointestinales y BEXXAR™ (yodo 131-tositumomab) que puede usarse para el tratamiento de linfoma no Hodgkin.

Los agentes antiangiogénico a modo de ejemplo incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), VECTIBIX™ (panitumumab), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominios cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno

que se unen específicamente al receptor de dominios cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de los mismos) tales como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tales como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores de cinasas anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a las mismas). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor disperso ("scatter factor")), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno, o antagonistas del receptor TWEAK soluble; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio de desintegrina ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), que se unen específicamente al receptor anti-eph y/o anticuerpos anti-efrina o regiones de unión a antígeno (patentes estadounidenses n.ºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de la familia de patentes de la misma), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígeno) así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de cinasas PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a las mismas).

Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, E.E.U.U.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, E.E.U.U.); Alphastatin, (BioActa, R.U.); M-PGA, (Celgene, E.E.U.U., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, E.E.U.U., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, E.E.U.U., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, E.E.U.U.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo, (Alcon, E.E.U.U.); Acm alfa-D148, (Amgen, E.E.U.U.); CEP-7055, (Cephalon, E.E.U.U.); Acm anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidin, (InKine Pharmaceutical, E.E.U.U.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, E.E.U.U.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, E.E.U.U.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, E.E.U.U.); fragmento de fibrinógeno E, (BioActa, R.U.); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, R.U.); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, E.E.U.U.); SC-236, (Pfizer, E.E.U.U.); ABT-567, (Abbott, E.E.U.U.); Metastatin, (EntreMed, E.E.U.U.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspin, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, E.E.U.U.); ER-68203-00, (IVAX, E.E.U.U.); Benefin, (Lane Labs, E.E.U.U.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor de plaquetas 4, (RepliGen, E.E.U.U., documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (Universidad de Carolina del Sur, E.E.U.U.); bevacizumab (pINN), (Genentech, E.E.U.U.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, E.E.U.U.); XL 784, (Exelixis, E.E.U.U.); XL 647, (Exelixis, E.E.U.U.); Acm, integrina de alfa5beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, E.E.U.U. y MedImmune, E.E.U.U.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, R.U.); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, E.E.U.U.); CEP 7055, (Cephalon, E.E.U.U. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Instituto de Génova de Investigación del Cáncer, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, E.E.U.U.); rBPI 21 y agente antiangiogénico derivado de BPI (XOMA, E.E.U.U.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitida (pINN), (Merck KGaA, Germany); Universidad Técnica de Munich, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, E.E.U.U.; cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Laboratorio de Investigación del Cáncer, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, E.E.U.U.); Endostatin, (Hospital Infantil de Boston, E.E.U.U.); ATN 161, (Attenuon, E.E.U.U.); ANGIOSTATIN, (Hospital Infantil de Boston, E.E.U.U.); 2-metoxiestradiol, (Hospital Infantil de Boston, E.E.U.U.); ZD 6474, (AstraZeneca, R.U.); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, R.U.); PPI 2458, (Praecis, E.E.U.U.); AZD 9935, (AstraZeneca, R.U.); AZD 2171, (AstraZeneca, R.U.); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, E.E.U.U.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, E.E.U.U.); xantorizol, (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, basada en gen, VEGF-2 (Fundación de Investigación y Clínica Scripps, E.E.U.U.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, E.E.U.U.); PX 478, (ProIX, E.E.U.U.); METASTATIN, (EntreMed, E.E.U.U.); troponina I, (Universidad de Harvard, E.E.U.U.); SU 6668, (SUGEN, E.E.U.U.); OXI 4503, (OXIGENE, E.E.U.U.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, E.E.U.U.); motuporamina C, (Universidad de British Columbia, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, R.U.); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, R.U.); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, E.E.U.U.); AE 941, (Aetema, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, E.E.U.U.); inhibidor del activador del plasminógeno de urocinasa, (Dendreon, E.E.U.U.); oglufanida (pINN), (Melmotte, E.E.U.U.); inhibidores de HIF-1 alfa, (Xenova, R.U.); CEP 5214, (Cephalon, E.E.U.U.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidin, (InKine, E.E.U.U.); A6, (Angstrom, E.E.U.U.); KR 31372, (Instituto de Investigación en Tecnología Química de Corea, Corea de Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, R.U.); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, E.E.U.U.); CP 564959, (OSI, E.E.U.U.); CP 547632, (Pfizer, E.E.U.U.);

786034, (GlaxoSmithKline, R.U.); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, E.E.U.U.); anginex, (Universidad de Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minnesota, E.E.U.U.); ABT 510, (Abbott, E.E.U.U.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, E.E.U.U.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (Instituto Nacional sobre Envejecimiento, E.E.U.U.); SU 11248, (Pfizer, E.E.U.U. y SUGEN E.E.U.U.); ABT 518, (Abbott, E.E.U.U.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Hospital Infantil de Boston, E.E.U.U. y EntreMed, E.E.U.U.); Acm, KDR, (ImClone Systems, E.E.U.U.); Acm, alfa5 beta1, (Protein Design, E.E.U.U.); inhibidor de cinasas KDR, (Celltech Group, R.U., y Johnson & Johnson, E.E.U.U.); GFB 116, (Universidad del Sur de Florida, E.E.U.U. y Universidad de Yale, E.E.U.U.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Universidad del Estado de Arizona, E.E.U.U.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Universidad de Harvard, E.E.U.U., Takeda, Japón, y TAP, E.E.U.U.); AG 13925, (Agouron, E.E.U.U.); tetratiomolibdato, (Universidad de Michigan, E.E.U.U.); GCS 100, (Universidad del Estado de Wayne, E.E.U.U.) CV 247, (Ivy Medical, R.U.); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); Acm, factor de crecimiento del endotelio vascular, (Xenova, R.U.); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); esqualamina (pINN), (Genaera, E.E.U.U.); RPI 4610, (Sirna, E.E.U.U.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Universidad de Emory, E.E.U.U.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, E.E.U.U.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, E.E.U.U.); antagonistas de VE-cadherina-2, (ImClone Systems, E.E.U.U.); Vasostatin, (Institutos Nacionales de Salud, E.E.U.U.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, E.E.U.U.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Hospital Beth Israel, E.E.U.U.); FLT 1 soluble truncado (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1), (Merck & Co, E.E.U.U.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, E.E.U.U.); e, inhibidor de trombospondina 1, (Fundación Allegheny de Salud, Educación e Investigación, E.E.U.U.).

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasas incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de proteasas de la metalmatriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

IV. Usos terapéuticos de los compuestos de la invención

Por tanto, los compuestos y las composiciones de la presente solicitud pueden usarse, en un aspecto, para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con la angiogénesis. "Angiogénesis" se refiere a cualquier alteración de un lecho vascular existente o la formación de nueva vasculatura, que beneficia la perfusión tisular. Esto incluye la formación de nuevos vasos haciendo crecer células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de vasos existentes para alterar las propiedades de tamaño, la madurez, dirección o flujo para mejorar la perfusión sanguínea del tejido.

Se sabe que Hh estimula la angiogénesis. Se ha demostrado que tapones de Matrigel impregnados con proteína hedgehog e insertados en ratones manifiestan una neovascularización sustancial, mientras que tapones de Matrigel que no portan hedgehog muestran una vascularización comparativamente pequeña. Por tanto, la proteína hedgehog puede aumentar la vascularización de la córnea de ratón normalmente avascular. El gen PTCH1 se expresa en tejidos vasculares normales, incluyendo las células endoteliales de la aorta, células de músculo liso vascular, fibroblastos adventicios de la aorta, la vasculatura coronaria y los cardiomiocitos de las aurículas y los ventrículos. Estos tejidos también son sensibles a la proteína hedgehog. El tratamiento con hedgehog exógena provoca la regulación por incremento de la expresión de PTCH1. Además, se ha demostrado que las proteínas hedgehog estimulan la proliferación de células de músculo liso vascular *in vivo*. Las proteínas hedgehog también provocan que los fibroblastos aumenten la expresión de factores de crecimiento angiogénicos tales como VEGF, bFGF, Ang-1 y Ang-2. Por último, se sabe que las proteínas hedgehog estimulan la recuperación de una lesión isquémica y estimulan la formación de vasos colaterales. Dado que Hh promueve la angiogénesis, los antagonistas de la ruta de Hh, tales como los antagonistas de SMO de la presente invención, son útiles como inhibidores de la angiogénesis, particularmente en situaciones en las que es necesario cierto nivel de señalización hedgehog para la angiogénesis.

La angiogénesis es fundamental para muchos trastornos. La angiogénesis persistente no regulada se produce en una gama de estados patológicos, metástasis tumorales y crecimientos anómalos por células endoteliales. La vasculatura creada como resultado de procesos angiogénicos apoya el daño patológico observado en estos estados. Los diversos estados patológicos creados debido a la angiogénesis no regulada se han agrupado entre sí como enfermedades dependientes de la angiogénesis o asociadas con la angiogénesis. Las terapias dirigidas al control de los procesos angiogénicos pueden conducir a la supresión o mitigación de estas enfermedades.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades ayudadas por o asociadas con la angiogénesis. Estas enfermedades incluyen enfermedad neovascular ocular, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía prematura, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, terigión, queratoconjuntivitis seca, síndrome de Sjögren, rosácea, flictenulosis, sífilis, infecciones por *Mycobacteria*, degeneración lipídica, quemaduras producidas por productos químicos, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por Herpes simplex, infecciones por

herpes zóster, infecciones protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, traumatismo, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Stevens Johnson, penfigoide, queratotomy radial, rechazo de injerto de córnea, artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación crónica (por ejemplo, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), hemangioma, enfermedad de Osler-Weber-Rendu y telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Además, la angiogénesis desempeña un papel crítico en el cáncer. Un tumor no puede expandirse sin un suministro de sangre que le proporcione nutrientes y retire los desechos celulares. Los tumores en los que la angiogénesis es importante incluyen tumores sólidos tales como rhabdomyosarcomas, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma y osteosarcoma, y tumores benignos tales como neurinoma del estatoacústico, neurofibroma, tracoma y granulomas piogénicos. Se han encontrado factores angiogénicos asociados con varios tumores sólidos. La prevención de la angiogénesis puede detener el crecimiento de estos tumores y el daño resultante al animal debido a la presencia del tumor. La angiogénesis también está asociada con los tumores portados en la sangre tales como leucemias, cualquiera de diversas enfermedades neoplásicas agudas o crónicas de la médula ósea en las que se produce una proliferación no restringida de glóbulos blancos, acompañada habitualmente de anemia, alteración de la coagulación sanguínea y una dilatación de los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo. Se cree que la angiogénesis desempeña un papel en las anomalías en la médula ósea que dan lugar a tumores similares a la leucemia.

Además de para el crecimiento tumoral, la angiogénesis es importante en la metástasis. Inicialmente, la angiogénesis es importante en la vascularización del tumor, lo que permite a las células cancerosas entrar en el torrente sanguíneo y circular por todo el cuerpo. Después de que las células tumorales hayan abandonado el sitio primario y se hayan establecido en el sitio secundario, de metástasis, la angiogénesis debe producirse antes de que el nuevo tumor pueda crecer y expandirse. Por tanto, la prevención de la angiogénesis podría conducir a la prevención de metástasis de tumores y posiblemente contener el crecimiento neoplásico en el sitio primario.

Los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielóide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, de tejidos blandos y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

La angiogénesis también está implicada en procesos fisiológicos normales tales como la reproducción y la cicatrización de heridas. La angiogénesis es una etapa importante en la ovulación y también en la implantación de la blástula tras la fertilización. La prevención de la angiogénesis podría usarse para inducir amenorrea, para bloquear la ovulación o para impedir la implantación por la blástula.

Se contempla además que el uso de los antagonistas de Smoothened de la presente invención pueda dirigirse específicamente a trastornos en los que el tejido y/o las células afectadas manifiesten una elevada activación de la ruta de Hh. La expresión de genes GLI se activa mediante la ruta de señalización hedgehog, incluyendo GLI1, GLI2 y GLI3. La expresión de GLI1 está correlacionada de la manera más consistente con la actividad de señalización hedgehog en una amplia gama de tejidos y trastornos, mientras que GLI3 lo está algo menos. Los genes GLI codifican para factores de transcripción que activan la expresión de muchos genes necesarios para provocar los efectos completos de señalización Hh. Sin embargo, el factor de transcripción GLI3 también puede actuar como represor de los genes efectores de hedgehog, y por tanto, la expresión de GLI3 puede provocar una disminución del efecto de ruta de señalización hedgehog. Que GLI3 actúe como un activador o como transcripcional depende de los eventos postraduccionales, y por tanto se espera que los métodos para detectar la forma activadora (frente a la forma represora) de la proteína GLI3 sean también una medición fiable de la activación de la ruta de hedgehog. Se espera que la expresión del gen GLI2 proporcione un marcador fiable para la activación de la ruta de Hh. El gen GLI1 se expresa intensamente en una amplia selección de cánceres, hiperplasias y pulmones inmaduros, y sirve como marcador para la activación relativa de la ruta de hedgehog. Además, los tejidos tales como el pulmón inmaduro, que tienen una elevada expresión del gen GLI se ven fuertemente afectados por los inhibidores de hedgehog. Por consiguiente, se contempla que la detección de la expresión génica de GLI pueda usarse como herramienta predictiva potente para identificar tejidos y trastornos que se beneficiarán particularmente del tratamiento con un antagonista de la ruta de Hh.

En un aspecto, los niveles de expresión de GLI1 pueden detectarse o bien mediante la detección directa del transcrito o bien mediante la detección de la actividad o niveles de proteína. Los transcritos pueden detectarse usando cualquiera de una amplia gama de técnicas que dependen principalmente de la hibridación de sondas a los transcritos de GLI1 o a ADNC sintetizados a partir de los mismos. Las técnicas bien conocidas incluyen transferencia

de tipo Northern, PCR de transcriptasa inversa y análisis de microalineamientos de los niveles de transcrito. Los métodos para detectar los niveles de proteína GLI incluyen inmunotransferencia de tipo Western, inmunoprecipitación, electroforesis en gel de poliácridamida bidimensional (2D SDS-PAGE) (por ejemplo, en comparación con un patrón en el que se ha determinado la posición de las proteínas GLI) y espectroscopía de masas. La espectroscopía de masas puede acoplarse con una serie de etapas de purificación para permitir la identificación de alto rendimiento de muchos niveles de proteína diferentes en una muestra particular. La espectroscopía de masas y 2D SDS-PAGE también pueden usarse para identificar modificaciones postranscripcionales a las proteínas incluyendo eventos proteolíticos, ubiquitinación, fosforilación, modificación lipídica, etc. La actividad de GLI también puede evaluarse analizando la unión a ADN sustrato o la activación transcripcional *in vitro* de promotores diana. Los ensayos de desplazamiento en gel, ensayos de huella de ADN y ensayos de reticulación de ADN-proteína son todos métodos que pueden usarse para evaluar la presencia de una proteína que puede unirse a sitios de unión a GLI en el ADN. (J Mol Med 1999; 77(6): 459-68; Cell 18 de febrero de 2000; 100(4): 423-34; Development 2000; 127(19): 4293-4301).

En otro aspecto, se miden los niveles de transcrito de GLI y se tratan los tejidos enfermos o patológicos que muestran niveles de GLI anómalamente elevados con un antagonista de hedgehog. El tejido de pulmón prematuro, los cánceres de pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, adenocarcinomas bronquioalveolares, carcinomas de células pequeñas), cánceres de mama (por ejemplo, carcinomas ductales inferiores, carcinomas lobulares inferiores, carcinomas tubulares), cánceres de próstata (por ejemplo, adenocarcinomas), adenocarcinomas de páncreas, cánceres gástricos e hiperplasias prostáticas benignas muestran todos niveles de expresión de GLI1 muy elevados en determinados casos. Por consiguiente, los niveles de expresión de GLI1 son un dispositivo de diagnóstico potente para determinar cuáles de estos tejidos deben tratarse con un antagonista alisado. Además, existe una evidencia correlativa sustancial de que los cánceres de células uroteliales (por ejemplo, cáncer de vejiga, otros cánceres genitourinarios) también tendrán niveles de GLI1 elevados en determinados casos. Por ejemplo, se sabe que la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 9q22 es común en los cánceres de vejiga. El gen *ptc-1* está ubicado en esta posición y la pérdida de función de *ptc-1* es probablemente una causa parcial de la hiperproliferación, como en muchos otros tipos de cáncer. Por consiguiente, tales cánceres también mostrarán una elevada expresión de GLI y serán particularmente susceptibles al tratamiento con un antagonista alisado.

Se anticipa que cualquier grado de sobreexpresión de GLI puede ser útil para determinar que un antagonista alisado será un agente terapéutico eficaz. En un aspecto, GLI debe expresarse a un nivel de al menos el doble del normal.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de transformaciones neoplásicas o hiperplásicas tal como pueden producirse en el sistema nervioso central. Por ejemplo, los antagonistas alisados pueden utilizarse para provocar que tales células transformadas pasen a ser o bien posmitóticas o bien apoptóticas. Por tanto, el método descrito en el presente documento puede usarse como parte de un tratamiento para, por ejemplo, gliomas malignos, meningiomas, meduloblastomas, tumores neuroectodérmicos, y ependimomas. El método descrito en el presente documento puede usarse como parte de un régimen de tratamiento para meduloblastoma maligno y otros tumores neuroectodérmicos primarios malignos del SNC.

En otro aspecto, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse como parte de un programa de tratamiento para meduloblastoma. Estos tumores también se denominan tumor neuroectodérmico primitivo (PNET, *primitive neuroectodermal tumor*). El meduloblastoma, un tumor cerebral primario, es el tumor cerebral más común en niños. Es un tumor neuroectodérmico primitivo que aparece en la fosa posterior. Los meduloblastomas son los responsables de aproximadamente el 25% de todos los tumores cerebrales pediátricos. Histológicamente, son tumores de células pequeñas redondas dispuestos normalmente en rosetas perfectas, pero pueden presentar cierta diferenciación con respecto a astrocitos, ependimocitos o neuronas. Pueden aparecer en otras zonas del cerebro incluyendo la glándula pineal (pineoblastoma) y el cerebelo. Los que aparecen en la región supratentorial generalmente son mucho peores que sus homólogos. Se sabe que los meduloblastomas/PNET vuelven a aparecer en cualquier parte en el SNC tras su resección, e incluso pueden metastatizar al hueso. Por tanto, la evaluación de pretratamiento debe incluir un examen de la médula espinal para excluir la posibilidad de "metástasis omitidas". La RMN potenciada con gadolinio ha sustituido en gran medida a la mielografía para este fin, y la citología del LCF se obtiene de manera posoperatoria como procedimiento de rutina.

En otros aspectos, los antagonistas de Smoothed de la invención pueden usarse como parte de un programa de tratamiento para ependimomas. Los ependimomas son responsables de aproximadamente el 10% de los tumores cerebrales pediátricos en niños. A grosso modo, son tumores que aparecen a partir del revestimiento ependimario de los ventrículos y forman microscópicamente rosetas, canales y rosetas perivasculares. En 51 niños en los que se notificaron ependimomas, 3/4 eran histológicamente benignos. Aproximadamente 2/3 aparecían a partir de la región del 4º ventrículo. Un tercio estaba presente en la región supratentorial. La edad de presentación alcanza un máximo entre el nacimiento y los 4 años. La mediana de la edad es de aproximadamente 5 años. Puesto que tantos niños con esta enfermedad son bebés, a menudo requieren una terapia multimodal.

Se ha notificado que la Sonic hedgehog regula la proliferación de células mesenquimatosas pulmonares *in vivo*. Por consiguiente, los métodos de la presente invención pueden usarse para regular la regeneración de tejido pulmonar, por ejemplo, en el tratamiento de enfisema. También se ha demostrado que la Sonic hedgehog se expresa en

células de adenocarcinoma y carcinoma escamoso de pulmón humano. Fujita *et al.* (1997) Biochem Biophys Res Commun 238: 658. La expresión de Sonic hedgehog también se detectó en los tejidos de carcinoma escamoso de pulmón humano, pero no en el tejido pulmonar normal del mismo paciente. También observaron que la Sonic hedgehog estimula la incorporación de BrdU en las células de carcinoma y estimula su crecimiento celular, mientras que el anticuerpo anti-Shh inhibía su crecimiento celular. Estos resultados sugieren que Hh y/o SMO están implicadas en el crecimiento celular de tejido pulmonar transformado de este tipo y por tanto indican que los antagonistas de Smoothened de la invención pueden usarse como parte de un tratamiento de adenocarcinomas y carcinoma de pulmón, y otros trastornos proliferativos que implican los epitelios pulmonares.

El CBC es el cáncer humano más común, responsable de aproximadamente un 70% de los cánceres de piel en seres humanos, y representando al menos un tercio de todos los cánceres diagnosticados en los EE.UU. cada año. Más del 99% de los casos de CBC aparecen esporádicamente en la población, apareciendo sólo el 0,5% de los casos en individuos con síndrome de Gorlin (SG). El CBC casi nunca metastatiza, pero puede ser localmente agresivo y recurrente. Las mutaciones de inactivación en PTCH1 se producen de la manera más común en estos tumores. Un subconjunto de CBC se dirige mediante mutaciones en SMO, y estas mutaciones activan la ruta generando proteínas con una sensibilidad disminuida con respecto a la supresión de PTCH1. En un aspecto, los métodos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de CBC.

Se ha implicado la ruta de Hh en muchos otros tipos de cáncer, incluyendo cáncer de páncreas, otros tumores del tracto gastrointestinal (GI) y cáncer de próstata. Se ha mostrado de manera temprana la expresión anómala de SHH, PTCH1 y SMO en la formación de tumores de páncreas humanos. Thayer, S.P. *et al.* (2003) Nature 425: 313-317. Se encontró que varias líneas celulares de cáncer de páncreas eran positivas para PTCH1 y SMO y se inhibía su crecimiento *in vitro* por ciclopamina, sugiriendo un bucle autocrino activo a través del que las células tumorales tanto generan como responden al ligando de Hh. Además, el tratamiento sistémico con ciclopamina ralentizó el crecimiento de tumores formados cuando se implantan estas líneas celulares en ratones atímicos. Se realizaron observaciones similares para tumores de páncreas y otros tumores GI. Berman, D.M. *et al.* (2003) Nature 425: 846-851. También se proporcionaron datos similares para cáncer de próstata, incluyendo la sobreexpresión de SHH en biopsias tumorales, especialmente en tumores de grado Gleason superior, y efectos inhibidores *in vitro* e *in vivo* de ciclopamina sobre el crecimiento de líneas celulares de cáncer de próstata. La ruta de Hh se implicó además en la metástasis de tumores de próstata, ya que la capacidad de las células AT6.3 para metastatizar al pulmón se suprimió completamente por la ciclopamina, y pudo inducirse la metástasis de AT2.1, un clon que casi nunca metastatiza, mediante la sobreexpresión de GLI1, de manera no sensible a ciclopamina.. Por tanto, los antagonistas de Smoothened de la invención pueden usarse para el tratamiento de cánceres de páncreas y de próstata.

Muchos otros tumores, basándose en evidencias tales como la implicación de la ruta de Hh en estos tumores, o la expresión detectada de hedgehog o su receptor en estos tejidos durante el desarrollo, pueden verse afectados por el tratamiento con los compuestos objeto. Tales tumores incluyen, pero no se limitan en modo alguno a, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (por ejemplo, meduloblastoma, meningioma, etc.), tumores manifestados en ratones deficientes en PTCH1 (por ejemplo, hemangioma, rhabdomyosarcoma, etc.), tumores que resultan de la amplificación de GLI1 (por ejemplo, glioblastoma, sarcoma, etc.), tumores conectados con TRC8, un homólogo de PTCH1 (por ejemplo, carcinoma renal, carcinoma de la tiroides, etc.), tumores relacionados con Ext-1 (por ejemplo, cáncer óseo, etc.), tumores inducidos por Shh (por ejemplo, cáncer de pulmón, condrosarcomas, etc.), y otros tumores (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer genitourinario (por ejemplo, de riñón, vejiga, uréter, próstata, etc.), cáncer suprarrenal y cáncer gastrointestinal (por ejemplo, de estómago, intestino, etc.).

Además, las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden usarse para el tratamiento de estados epidérmicos hiperplásicos, tales como queratosis, así como para el tratamiento de estados epidérmicos neoplásicos tales como los caracterizados por una elevada tasa de proliferación para diversos cánceres de piel, tal como por ejemplo carcinoma de células escamosas. El método objeto también puede usarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias que afectan a la piel, en particular, de enfermedades dermatológicas que implican la queratinización y/o proliferación mórbida de la epidermis, tal como por ejemplo, provocadas por psoriasis o dermatosis atópica.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

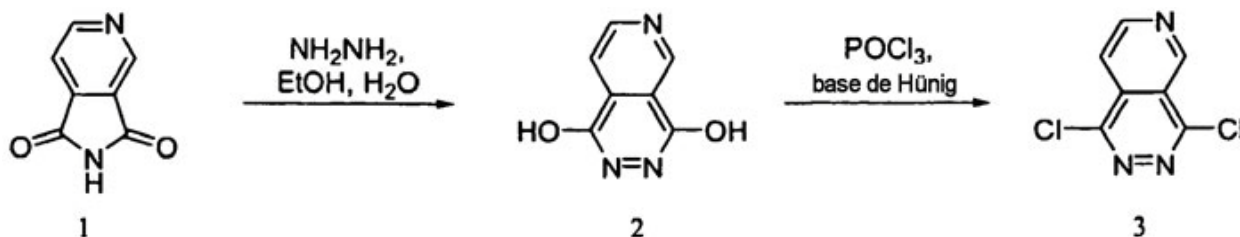
Tal como se usa en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención, descrita así en general, se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y que no pretenden limitar la presente invención. Pueden sintetizarse compuestos de la invención a partir de moléculas de partida sencillas y materiales disponibles comercialmente tal como se ilustra en los ejemplos. Diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Con este fin, debe observarse que pueden omitirse uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo de las estructuras dibujadas de acuerdo con la notación

abreviada aceptada de tales compuestos orgánicos, y que un experto en la técnica de la química orgánica apreciará fácilmente su presencia. La estructura de los compuestos preparados se verifica mediante los datos de espectros de masa. Para algunos compuestos, se notifican iones que tienen una masa superior a M+H. Estos iones representan generalmente dímeros o trímeros del compuesto sintetizado, y en algunos casos representan aductos de trifluoroacetato generados a partir de la fase móvil de la CL/EM. Los aductos de trifluoroacetato tendrán un peso de M+115.

Ejemplo 1

Síntesis de (S)-(2-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona

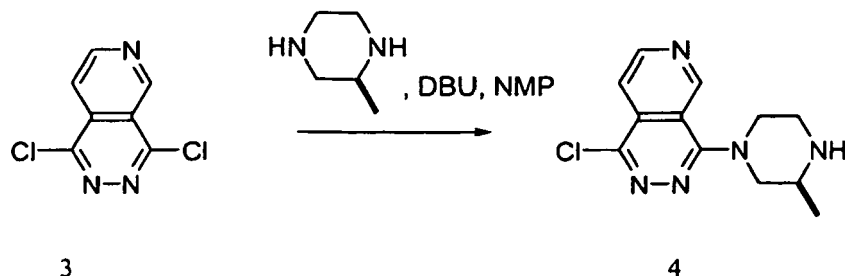


Etapa 1. A 2H-pirrido[3,4-c]piridin-1,3-diona 1 (25,01 g, 169 mmol) disuelta en EtOH (250 ml) y H₂O (250 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (23 ml, 464 mmol). Se calentó la disolución hasta reflujo y se agitó durante 1 h. Tras enfriar hasta 40°C, se llevó la disolución hasta pH 4 con HCl 5 N tras lo cual se produjo la precipitación de un sólido amarillo claro. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró el precipitado, se lavó con agua, se secó al aire durante 2 h y se secó a alto vacío durante 24 h a 40°C proporcionando un rendimiento cuantitativo de pirido[3,4-d]piridazin-1,4-diol 2. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 11,67 (sa, 2H), 9,33 (s, 1H), 9,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

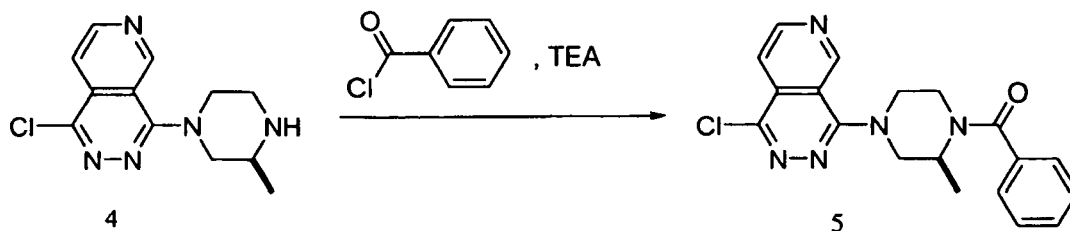
Etapa 2. Se preparó 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina 3 a partir de pirido[3,4-d]piridazin-1,4-diol 2 mediante dos métodos:

Método 1: Se llevó una mezcla de pirido[3,4-d]piridazin-1,4-diol 2 (24,2 g, 148 mmol) y POCl₃ (200 ml) hasta reflujo y se agitó durante 5 h. Se retiró el POCl₃ mediante destilación y evaporación rotatoria a 60°C. Se llevó el residuo a acetato de etilo (700 ml) y se agitó a 50°C durante 15 minutos y se filtró la suspensión. Se concentró el filtrado a vacío produciendo 12 g de 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina 3 (rendimiento del 40%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 9,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

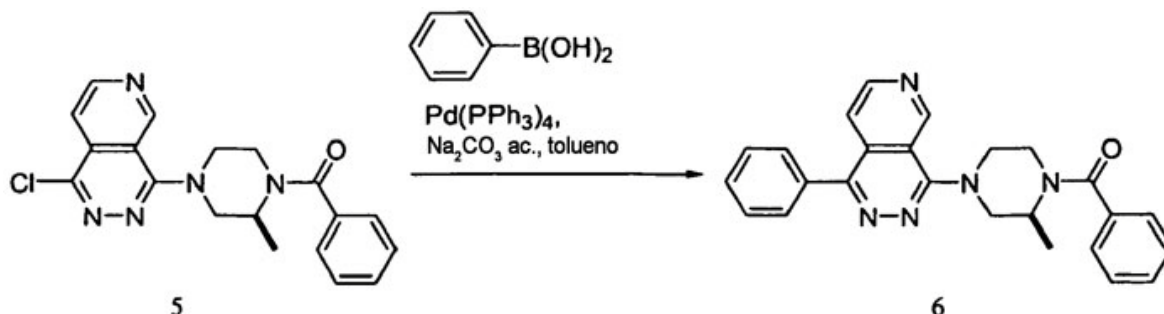
Método 2: Se suspendió pirido[3,4-d]piridazin-1,4-diol 2 (5,00 g, 30,6 mmol) en oxiclورو de fósforo (36,3 ml, 389 mmol) y base de Hünig (6,62 ml, 38,0 mmol). Se agitó la reacción a reflujo durante 5 h y se retiró el POCl₃ mediante evaporación rotatoria. Se suspendió el residuo en CH₂Cl₂ (150 ml) y se lavó con hielo/NaHCO₃ saturado (150 ml). Se secuestraron las fases orgánicas y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con CH₂Cl₂ (150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO₄ y se retiraron a vacío. La recristalización en hexano/acetato de etilo dio 4,9 g de cristales amarillos. Se retiró la base de Hünig residual disolviendo los cristales en CH₂Cl₂ (200 ml), lavando las fases orgánicas con NaHCO₃ saturado (150 ml), secando las fases orgánicas secuestradas sobre MgSO₄ y mediante la retirada del disolvente. De esta manera se obtuvieron 4,1 g de 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina 3.



Etapa 3. A 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina 3 (0,500 g, 2,50 mmol) en NMP (2,5 ml) se le añadió (S)-2-metilpiperazina (0,300 g, 3,00 mmol). Se agitó la reacción a 25°C durante 2 h. Tras una hora de reacción se diluyó el contenido con agua (20 X) y se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de MeOH a del 0 al 5% en CH₂Cl₂) proporcionó (S)-1-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazina 4 más un 10-15% de sustitución en la posición 4. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,48 (s, 1H), 9,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,96 (m, 2 H), 3,11-3,88 (m, 5 H), 2,93 (dd, J = 12,8, 10,4, 1H). EM (calculada) 263,1 (M+H, hallada) 264,1.



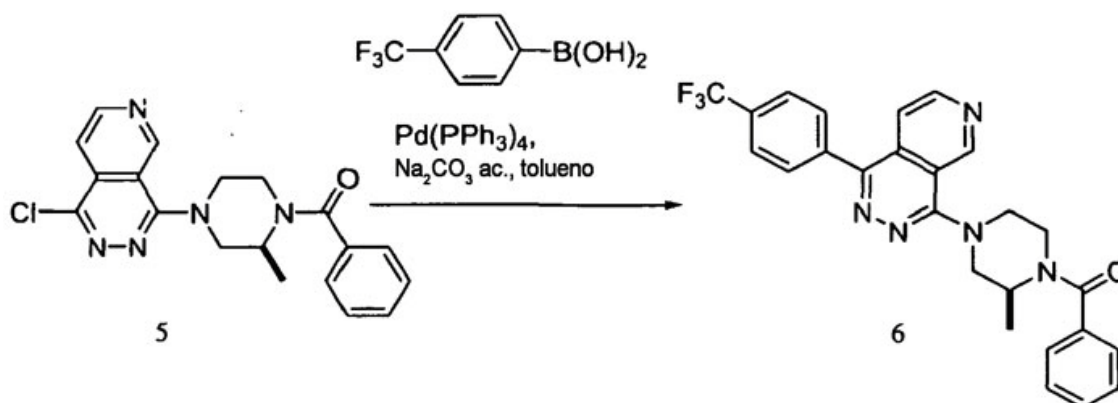
Etapa 4. A (S)-1-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazina 4 (0,190 g, 0,720 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron cloruro de benzoilo (0,0920 ml, 0,792 mmol) y trietilamina (0,220 ml, 1,58 mmol). Se agitó la reacción a 25°C. Tras 2 h, se vertió el contenido de reacción en bicarbonato de sodio saturado (6 ml). Se llevó la fase acuosa hasta pH 11 con NaOH 5 N y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (3 x 15 ml). La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de EtOAc a del 30 al 60% en hexanos con aditivo de TEA al 2,5%) proporcionó 210 mg de (S)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il(phenil)metanona 5. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,55 (s, 1H), 9,08 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H) 7,41-7,51 (m, 5H) 4,70 (m, 1H), 4,02 (d ap, J = 11,7 Hz, 1H), 3,86 (d ap, J = 12,1 Hz, 1H) 3,62-3,72 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 13,1, 3,3 Hz, 1 H), 3,30 (td, J = 12,6, 3,3 Hz, 1H), 1,61 (sa, 1H), 1,57 (d, J=6,3 Hz, 3 H).



Etapa 5. Se combinaron (S)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il(phenil)metanona 5 (0,100 g, 0,272 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0220 g, 0,0190 mmol) y ácido fenilborónico (0,050 mg, 0,41 mmol) en un vial de tapa roscada y se sometieron a solvatación bajo una atmósfera de argón con tolueno desgasificado (2,70 ml) y Na₂CO₃ 2 M (0,270 ml, 0,540 mmol). Se burbujeó brevemente la reacción con argón, después se selló y se agitó a 95°C. Tras 16 h, se vertió el contenido de reacción en agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y se retiraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de MeOH a del 0 al 5% en CH₂Cl₂) proporcionó 70 mg de 6. EM (calculada) 409,2 (M+H, hallada) 410,2.

Ejemplo 2

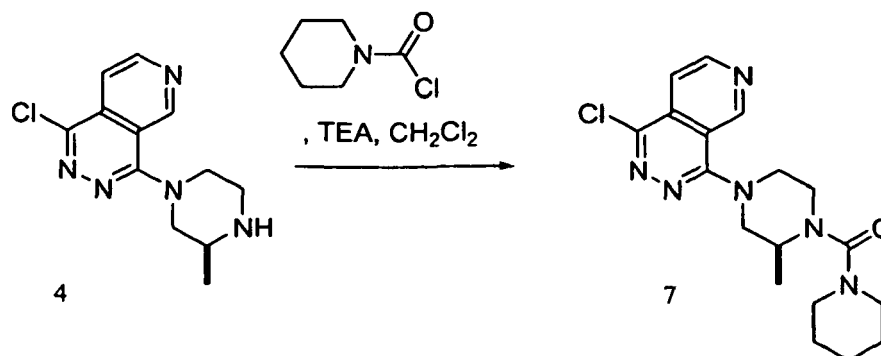
Preparación de (S)-(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il(phenil)metanona



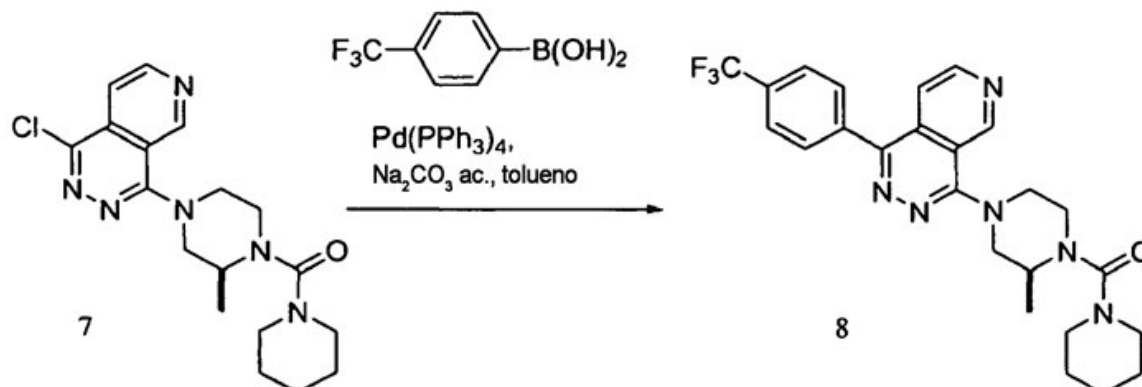
Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 y partiendo de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico, se preparó (S)-(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il(phenil)metanona 6. EM (calculada) 477,2 (M+H, hallada) 478,1.

Ejemplo 3

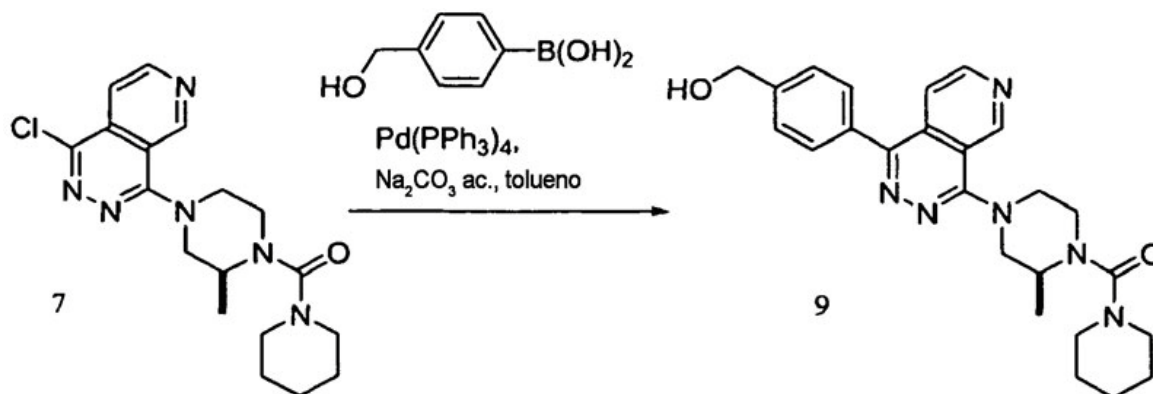
Preparación de

(S)-(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona

Etapa 1. A una disolución de (S)-1-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazina 4 (500 mg, 1,90 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadió trietilamina (529 μ l, 3,79 mmol), seguido de cloruro de 1-piperidincarbonilo (364 μ l, 2,47 mmol). Se dejó la reacción agitando durante la noche y después se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. Se lavó la mezcla bruta con 1 x 10 ml de NaHCO₃ sat., 1 x 10 ml de agua y 1 x 10 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó (S)-(4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona 7.



Etapa 2. Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 y partiendo de (S)-(4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona 7 (150 mg, 400 μ mol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 20 μ mol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (106 mg, 560 μ mol) y carbonato de sodio 2 M (400 μ l, 800 μ mol), se obtuvo (S)-(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona 8. EM 484,2 (calculada) 485,2 (M+H, hallada).

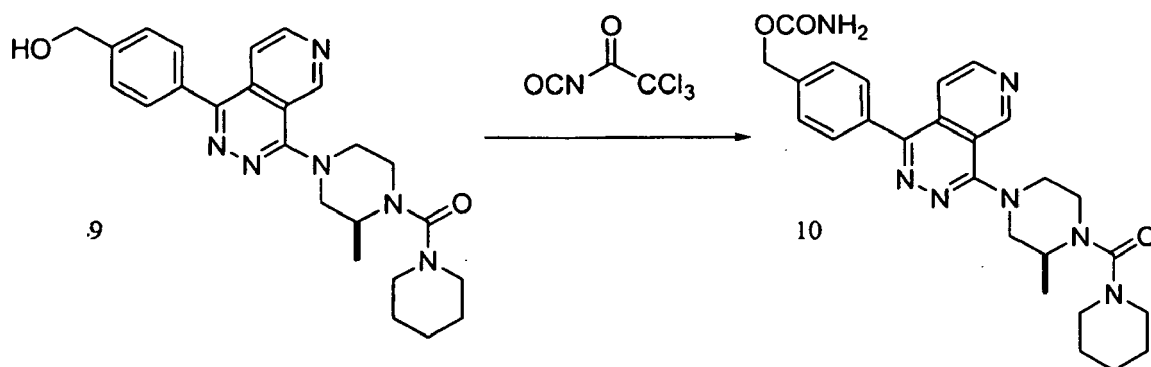
Ejemplo 4**Preparación de****(S)-(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona**

Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 y partiendo de (S)-(4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona 7 (200 mg, 534 μ mol),

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (31 mg, 27 μ mol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (122 mg, 800 μ mol) y carbonato de sodio 2 M (534 μ l, 1067 μ mol), se obtuvo (S)-(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona **9**. EM 446,2 (calculada) 447,3 (M+H, hallada).

5 Ejemplo 5

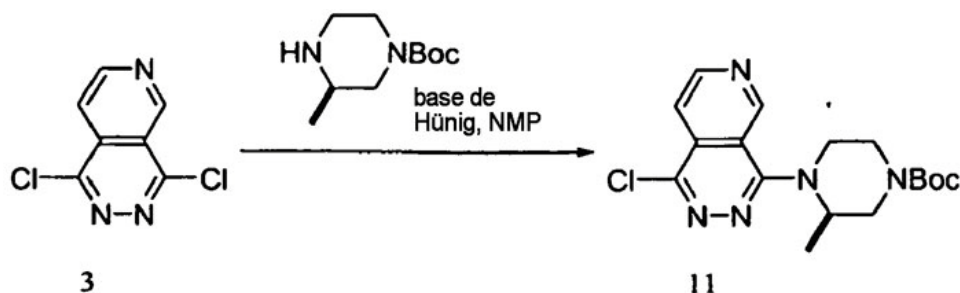
Preparación de carbamato de (S)-(4-(4-(3-metil-4-(piperidin-1-carbonil)piperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilo de



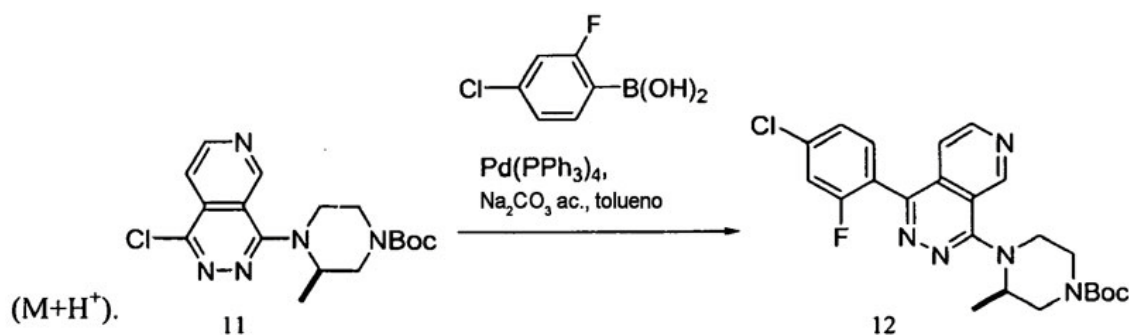
A una disolución de (S)-(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona **9** (100 mg, 224 μ mol) en cloroformo (2 ml) se le añadió isocianato de 2,2,2-tricloroacetilo (39 μ l, 314 μ mol). Se agitó la reacción a TA durante 1 h y se depositó sobre 3 g de alúmina (Brockmann II). Tras 1 h, se eluyó el producto de la alúmina con MeOH al 10% en diclorometano. Se concentró el producto de reacción bruto y se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando carbamato de (S)-(4-(4-(3-metil-4-(piperidin-1-carbonil)piperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilo **10**. EM 489,2 (calculada) 490,1 (M+H, hallada).

Ejemplo 6

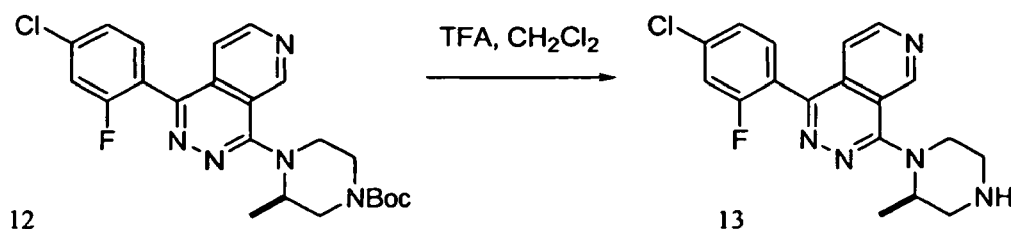
Preparación de ((R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona



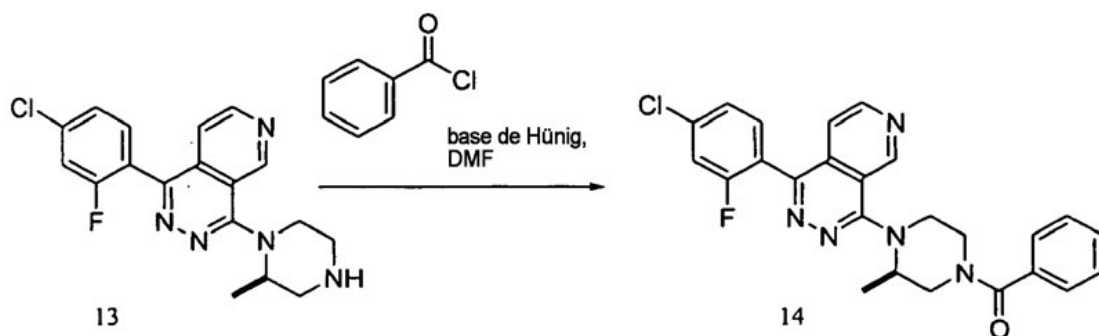
Etapa 1. Se colocaron 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina **3** (3,50 g, 17,5 mmol), (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,85 g, 19,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (10,7 ml, 61,2 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (7 ml) en un matraz de 50 ml y se calentaron durante 18 horas a 100°C. Entonces se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó dando un aceite marrón. Se cromatografió el residuo sobre sílice con un gradiente de hexano hasta acetato de etilo al 100%. Se aisló el producto **11** como un sólido de color tostado. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,47 (s, 1 H) 9,05 (d, J=5,62 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=5,62 Hz, 1 H) 3,21 - 4,32 (m, 7 H) 1,51 (s, 9 H) 1,31 (d, J=6,60 Hz, 3 H). CL/EM m/z = 364



Etapa 2. Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 y partiendo de (R)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo 11 y ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico, se preparó (3R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo 12. 1H -RMN (500 MHz, 500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 8,91 (d, J=5,62 Hz, 1 H) 7,68 (t, J=7,95 Hz, 1 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,38 (d, J=8,31, 1,71 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=9,78, 1,71 Hz, 1 H) 3,25 - 4,52 (m, 7 H) 1,52 (s, 9 H) 1,39 (d, J=6,36 Hz, 3 H). CL/EM m/z = 458 ($M+H^+$).



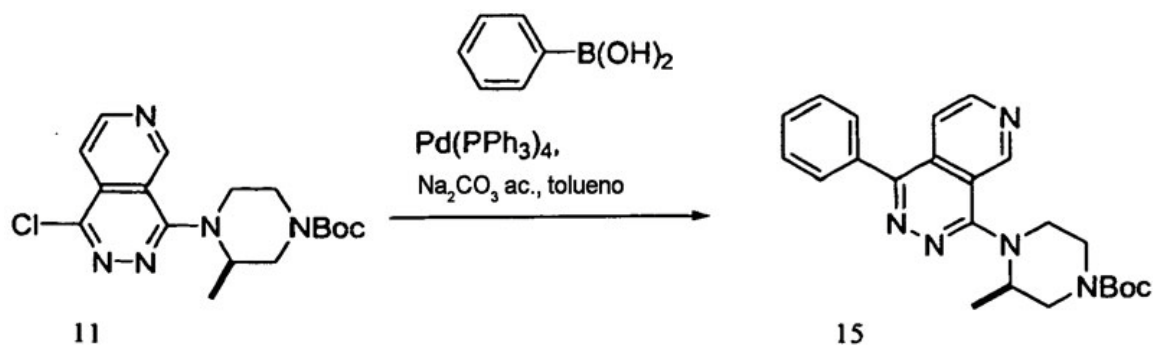
Etapa 3. Se disolvió (3R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo 12 (310 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (6 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,30 ml, 16 mmol) y se agitó la reacción durante 2 horas. Se vertió la reacción en $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y luego se extrajo tres veces con diclorometano (30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$) y se evaporaron dando un sólido color hueso 13, 236 mg. 1H -RMN (500 MHz, 500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,54 (s, 1 H) 8,90 (d, J=5,62 Hz, 1 H) 7,69 (t, J=8,07 Hz, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 1 H) 7,38 (d, J=8,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=9,78, 1,71 Hz, 1 H) 4,28 - 4,43 (m, J=6,48, 3,30 Hz, 1 H) 3,76 - 3,82 (m, 1 H) 3,68 - 3,76 (m, 1 H) 3,36 (dd, J=12,23, 3,42 Hz, 1 H) 3,20 (dd, J=6,36, 3,67 Hz, 2 H) 2,95 (dd, J=12,23, 3,42 Hz, 1 H) 1,44 (d, J=6,36 Hz, 3 H). CL/EM m/z = 358 ($M+H^+$).



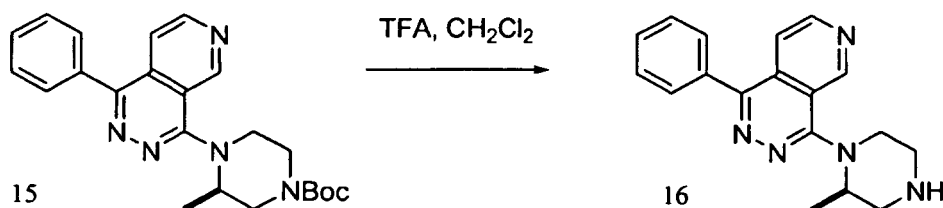
Etapa 4. Se disolvió 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-((R)-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazina (118 mg, 330 μ mol) en base de Hünig 13 (0,200 ml, 1148 μ mol) y DMF (2 ml). Se añadió cloruro de benzoilo (0,0478 ml, 412 μ mol) y se agitó la disolución a TA durante 2 días. Entonces se llevó la reacción a acetato de etilo (30 ml) y se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%), agua y salmuera. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evaporó dando un aceite naranja. La cromatografía del residuo sobre sílice con un gradiente de hexano hasta acetato de etilo al 100% dio ((R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 14 como un sólido amarillo. CL/EM m/z = 462 ($M+H^+$).

Ejemplo 7

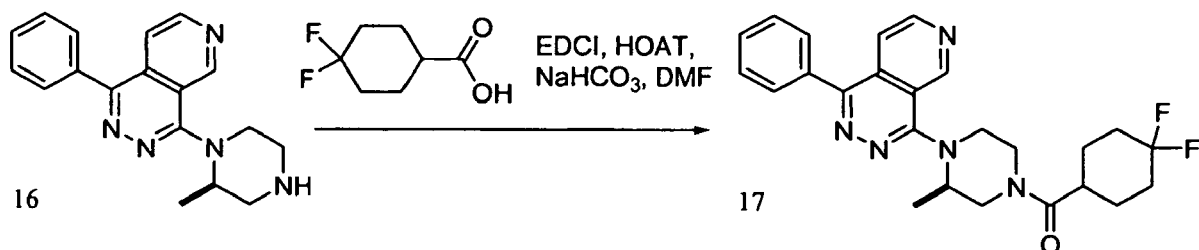
Preparación de (R)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona



Etapa 1. Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 y partiendo de (R)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo 11 (800 mg, 2,20 mmol) y ácido fenilborónico (375 mg, 3,08 mmol), se preparó (R)-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de 3-metilo de terc-butilo 15. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,54 (s, 1 H) 8,92 (d, $J=5,62$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=5,62$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=6,36$ Hz, 2 H) 7,53 - 7,62 (m, 3 H) 4,29 - 4,38 (m, 1 H) 3,34 - 4,18 (m, 6 H) 1,52 (s, 9 H) 1,36 (d, $J=6,36$ Hz, 3 H). CL/EM $m/z = 406$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



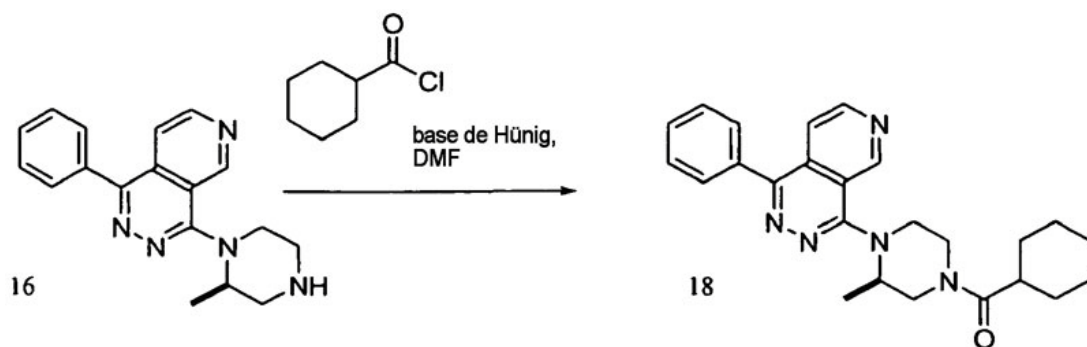
Etapa 2. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de (R)-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de 3-metilo de terc-butilo 15, se preparó (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 16. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,57 (s, 1 H) 8,91 (d, $J=5,62$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=5,62$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=6,36$ Hz, 2 H) 7,51 - 7,62 (m, 3 H) 4,22 - 4,35 (m, 1 H) 3,67 - 3,75 (m, 2 H) 3,32 - 3,44 (m, $J=12,47$, 3,42 Hz, 1 H) 3,18 - 3,25 (m, $J=4,89$, 4,89 Hz, 2 H) 2,90 - 3,03 (m, $J=12,47$, 4,16 Hz, 1 H) 1,41 (d, $J=6,60$ Hz, 3 H). CL/EM $m/z = 306$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



Etapa 3. Se agitaron (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 16 (150 mg, 491 μmol), ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (88,7 mg, 540 μmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (113 mg, 589 μmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (80,2 mg, 589 μmol), bicarbonato de sodio (82,5 mg, 982 μmol) en DMF (3 ml) durante una hora. Entonces se llevó la reacción a acetato de etilo (30 ml) y se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%), agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó dando un aceite naranja. La cromatografía del residuo sobre sílice con un gradiente de hexano hasta acetato de etilo al 100% dio (R)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona 17 como un sólido amarillo. CL/EM $m/z = 452$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 8

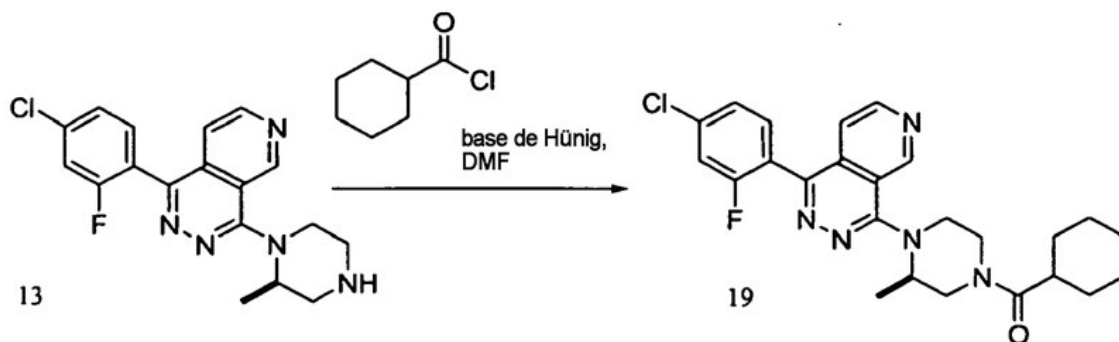
Preparación de (R)-ciclohexil(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona



Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 16 y cloruro de ciclohexanocarbonilo 16, se preparó (R)-ciclohexil(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona 18. CL/EM $m/z = 416 (M+H^+)$.

5 Ejemplo 9

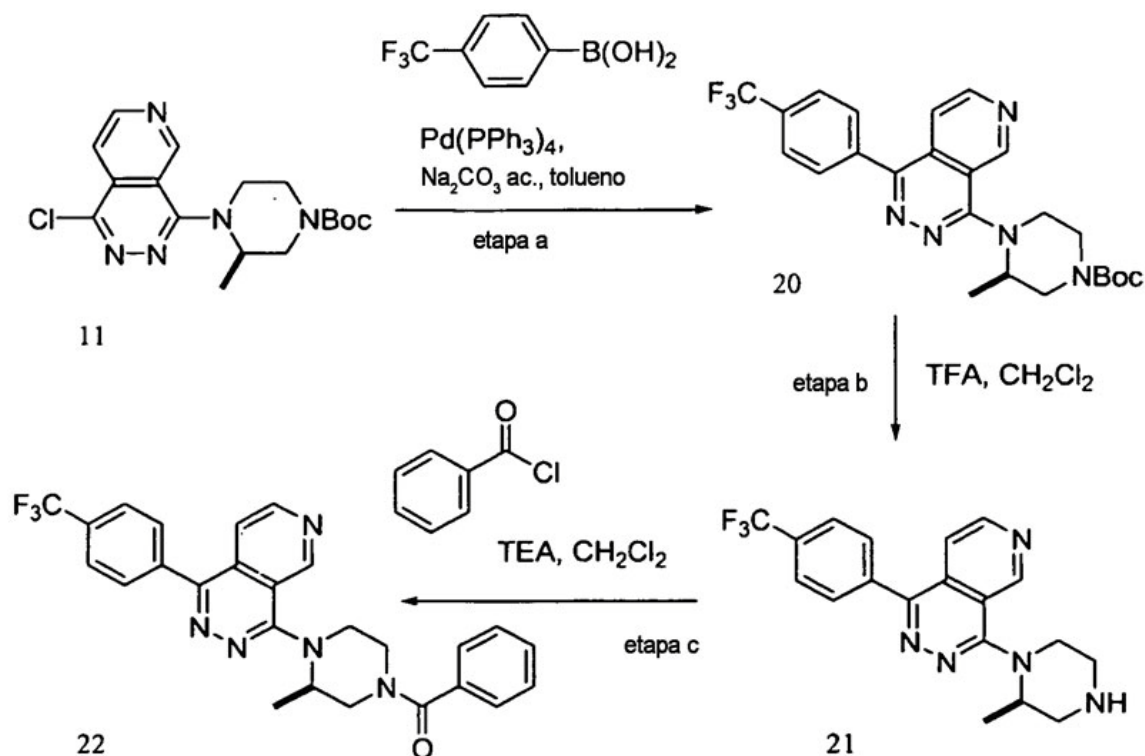
Preparación de ((R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(ciclohexil)metanona



Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-((R)-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazina y cloruro de ciclohexanocarbonilo 13, se preparó ((R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(ciclohexil)metanona 19. CL/EM $m/z = 468 (M+H^+)$.

Ejemplo 10

Preparación de (R)-(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona



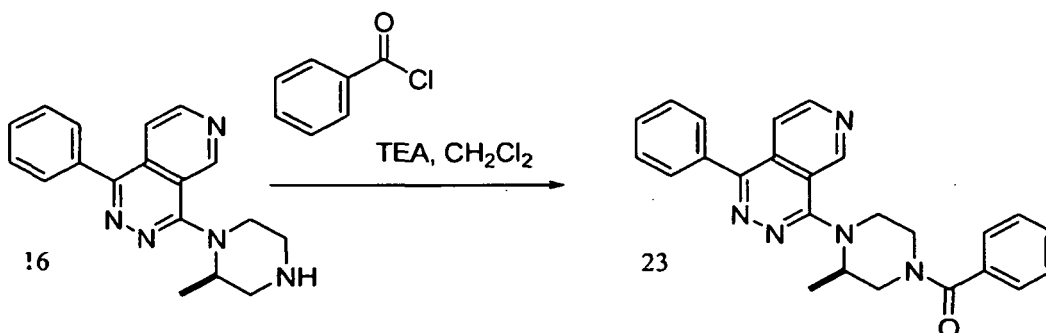
Etapa 1. Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 y partiendo de (R)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo 11 y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico, se preparó (R)-3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 20. Se pasó el material bruto a la etapa 2 sin purificación adicional.

Etapa 2. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo del (R)-3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 20 preparado anteriormente, se preparó (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazina 21. Se pasó el material bruto a la etapa c sin purificación adicional.

Etapa 3. A trietilamina (0,315 ml, 2,26 mmol) y (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazina 21 (0,352 g, 0,943 mmol) en CH₂Cl₂ (3,1 ml) se les añadió cloruro de benzoílo (0,120 ml, 1,04 mmol). Se agitó la reacción a 25°C. Tras 2 h, se vertió el contenido de reacción en bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de EtOAc a del 20 al 90% en CH₂Cl₂) proporcionó 347 mg del producto deseado (R)-(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 22 (rendimiento del 77%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,57 (s, 1 H) 8,96 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 7,81 - 7,97 (m, 4 H) 7,77 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 7,47 (s, 5 H) 3,30 - 4,82 (m, 7 H) 1,29 - 1,53 (m, 3 H).

Ejemplo 11

Preparación de (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona

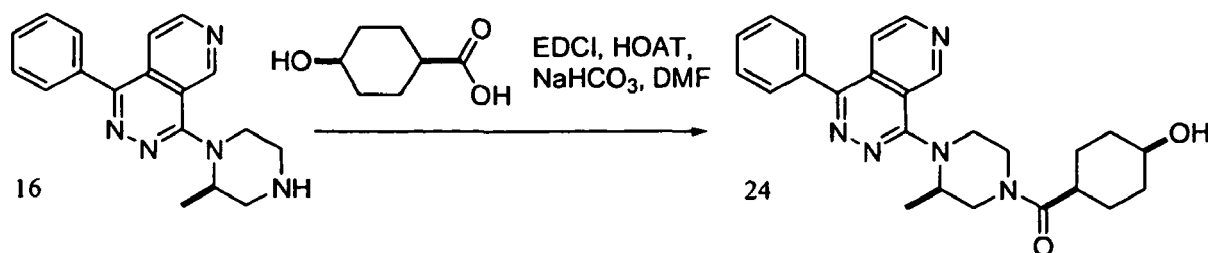


Usando los métodos descritos en el ejemplo 10, etapa c, y partiendo de

(R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 16, se preparó
 (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 23. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,56 (s, 1 H) 8,94 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H) 7,54 - 7,66 (m, 3 H) 7,40 - 7,52 (m, 5 H) 3,28 - 4,82 (m, 7 H) 1,30 - 1,52 (m, 3 H).

5 Ejemplo 12

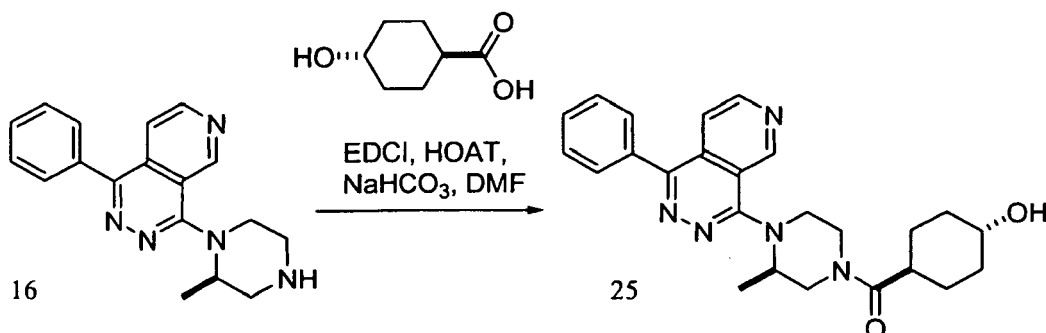
Preparación de
 ((1s,4S)-4-hidrox ciclohexil)((R)-3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona



Usando los métodos descritos en el ejemplo 7 y partiendo de ácido (1s,4s)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico, se preparó ((1s,4S)-4-hidrox ciclohexil)((R)-3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona 24. EM (calculada) 431,2 (M+H, hallada) 432,2.

Ejemplo 13

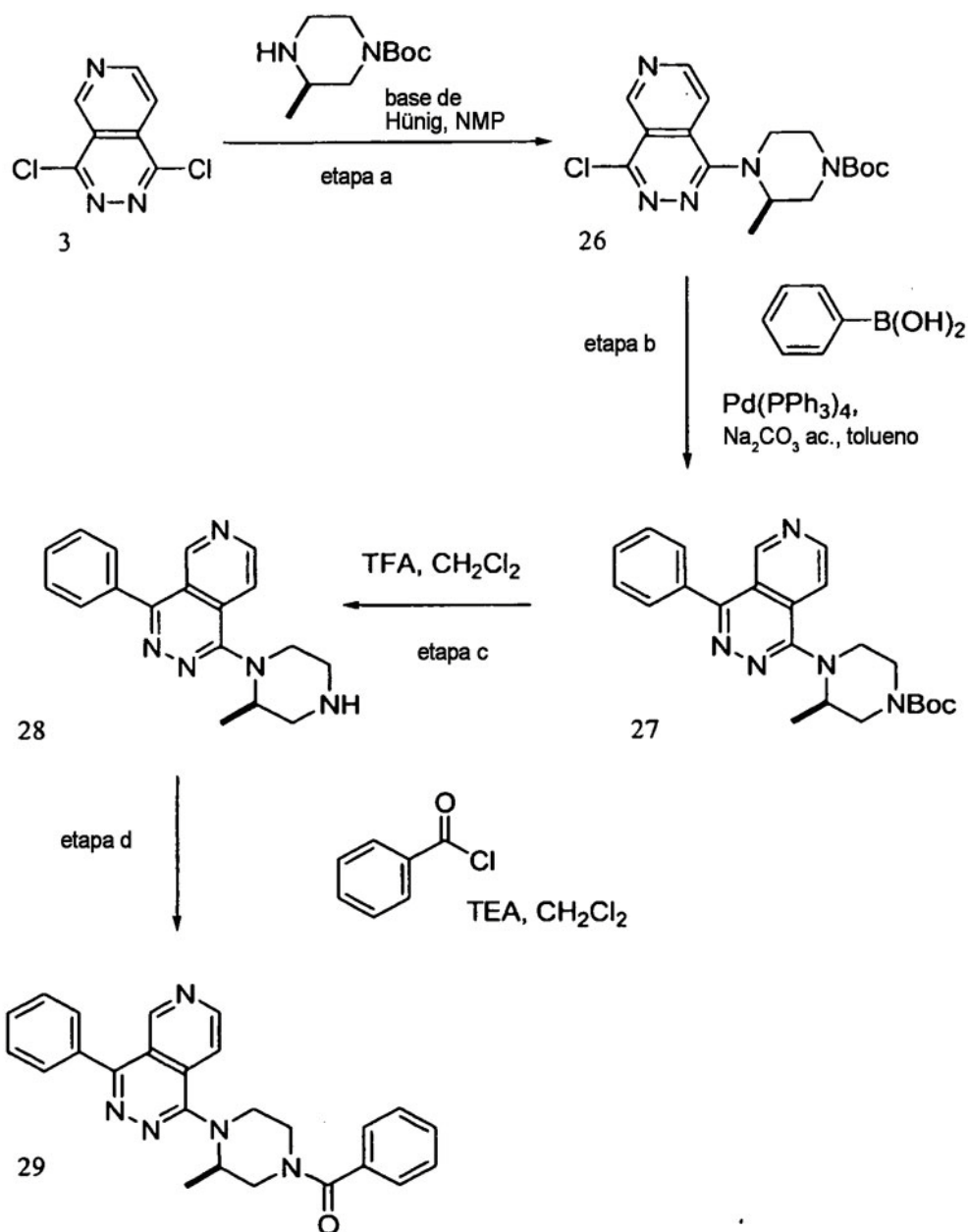
Preparación de
 ((1r,4R)-4-hidrox ciclohexil)((R)-3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona



Usando los métodos descritos en el ejemplo 7 y partiendo de ácido (1r,4r)-4-hidrox ciclohexanocarboxílico, se preparó ((1r,4R)-4-hidrox ciclohexil)((R)-3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona 25. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,57 (s, 1 H) 8,96 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 2 H) 7,51 - 7,65 (m, 3 H) 4,29 - 4,61 (m, 2 H) 3,94 - 4,09 (m, 1 H) 3,61 - 3,82 (m, 3 H) 3,35 - 3,51 (m, 1 H) 2,45 - 2,64 (m, 1 H) 2,03 - 2,20 (m, 2 H) 1,57 - 1,97 (m, 6 H) 1,28 - 1,47 (m, 5 H).

Ejemplo 14

Preparación de (R)-(3-metil-4-(4-fenilpirido[4,3-d]piridazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona



Etapa 1. A (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,30 g, 16,5 mmol) y 1,4-dicloropirido[4,3-d]piridazina 3 (3,00 g, 15,0 mmol), suspendidos en base de Hünig (9,14 ml, 52,5 mmol), se les añadió NMP (6 ml). Se agitó la reacción a 100°C. Se vertió el contenido de reacción en agua (120 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de EtOAc a del 20 al 80% en hexanos) proporcionó 110 mg de (R)-4-(4-cloropirido[4,3-d]piridazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo 26 que eluía tras el producto de 1 sustitución. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,66 (s, 1 H) 9,06 (d, $J=6,1$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 3,28 - 4,23 (m, 7 H) 1,51 (s, 9 H) 1,28 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H).

Etapa 2. Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 y partiendo de (R)-4-(4-cloropirido[4,3-d]piridazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo 26, se preparó (R)-3-metil-4-(4-fenilpirido[4,3-d]piridazin-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 27. Se pasó el material bruto a la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de (R)-3-metil-4-(4-fenilpirido[4,3-d]piridazin-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 27, se preparó (R)-1-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenilpirido[4,3-d]piridazina 28. Se pasó el material bruto a la siguiente etapa sin purificación.

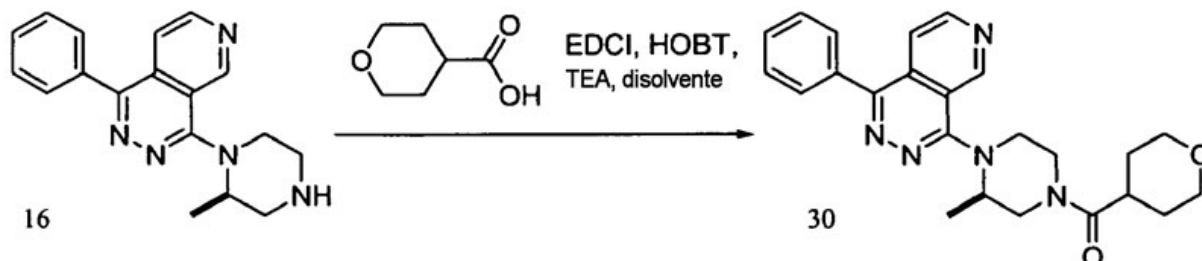
Etapa 4. Usando los métodos descritos en el ejemplo 10, etapa 3, y partiendo de (R)-1-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenilpirido[4,3-d]piridazina 28, se preparó

(R)-(3-metil-4-(4-fenilpirido[4,3-d]piridazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 29. EM (calculada) 409,2 (M+H, hallada) 410,2.

Ejemplo 15

Preparación de

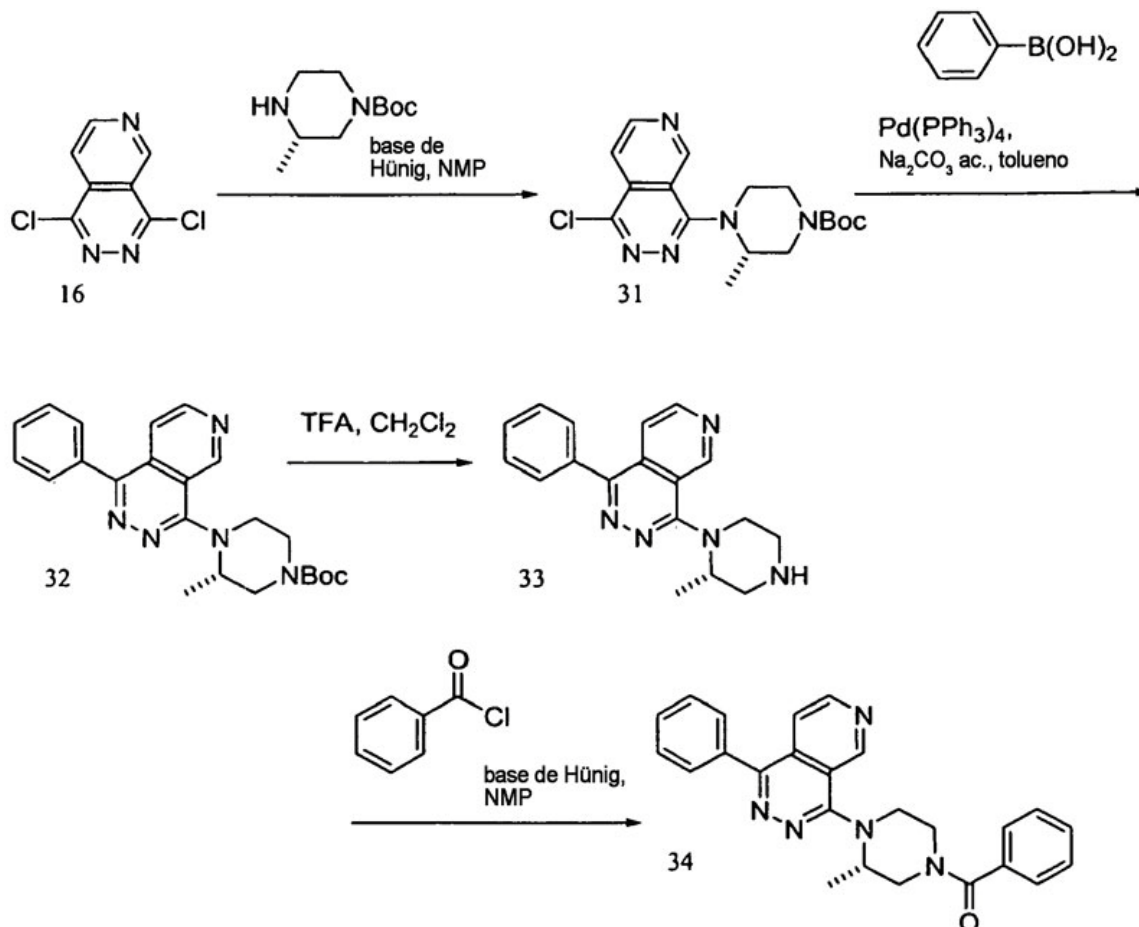
5 (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[4,3-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona



10 A una disolución de (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[4,3-d]piridazina 16 (125 mg, 409 μ mol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron HOBT (3,1 mg, 20 μ mol), EDCI (86 mg, 450 μ mol), trietilamina (114 μ l, 819 μ mol) y ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (64 mg, 491 μ mol). Tras 1 hora, se añadieron 10 ml de NaHCO_3 sat. y 100 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 1 x 10 ml de salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos:acetona) aislando (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[4,3-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona 30. EM: 417,2 (calculada) 418,1 (M+H, hallada).

Ejemplo 16

15 Preparación de (S)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona



Etapa 1. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 partiendo de 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina 3 y (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo, se preparó 3-metilpiperazin-1-carboxilato de

4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-ilo) 31. CL/EM $m/z = 364 (M+H^+)$.

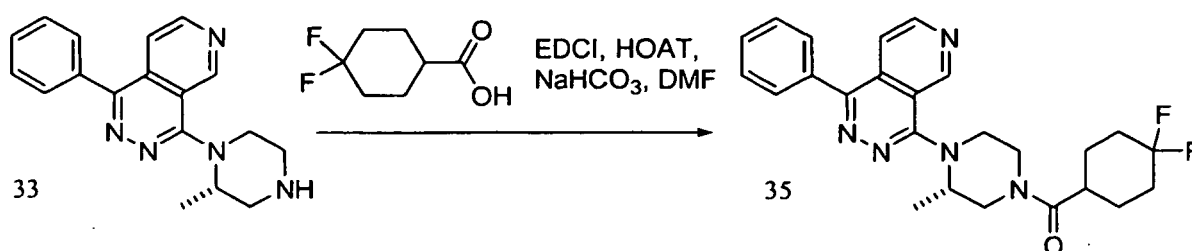
Etapa 2. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 partiendo de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de 4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-ilo) 31 y ácido fenilborónico, se preparó 4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de 3-metilo 32. CL/EM $m/z = 406 (M+H^+)$.

5 Etapa 3. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 partiendo de 4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxilato de 3-metilo 32, se preparó (S)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 33. CL/EM $m/z = 306 (M+H^+)$.

10 Etapa 4. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 partiendo de (S)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 33 y cloruro de benzoilo, se preparó (S)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 34. CL/EM $m/z = 410 (M+H^+)$.

Ejemplo 17

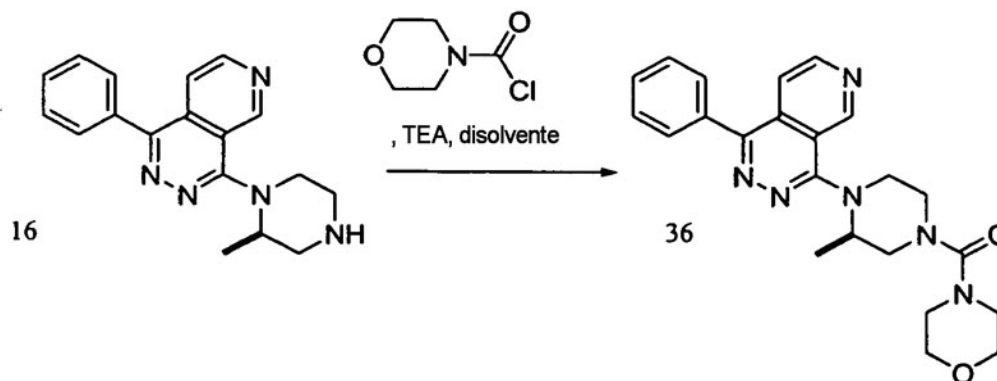
Preparación de (S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona



15 Usando los métodos descritos en el ejemplo 7 partiendo de (S)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 33 y ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico, se preparó (S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona 35. CL/EM $m/z = 452 (M+H^+)$.

Ejemplo 18

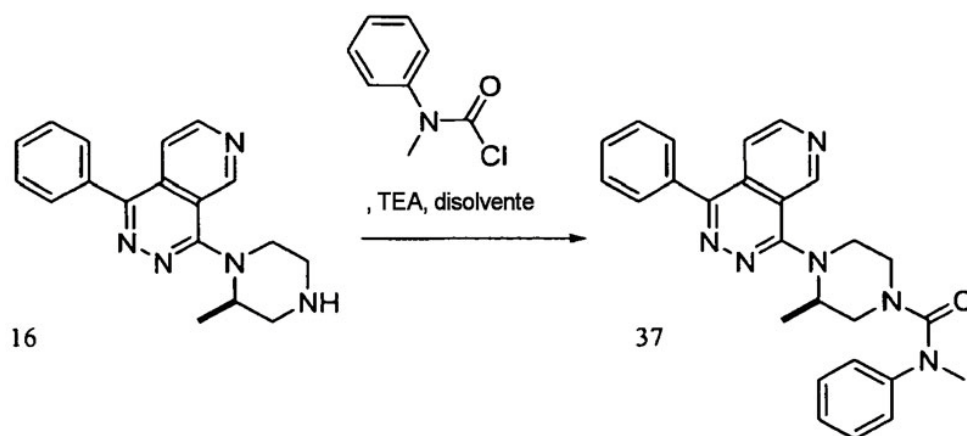
Preparación de (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(morfolino)metanona



20 A una disolución de (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 16 (105 mg, 344 μmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 se le añadió trietilamina (96 μl , 688 μmol) seguido de cloruro de 4-morfolinilcarbonilo (55 μl , 413 μmol). Tras 4 h, se diluyó la reacción con 60 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat. y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(morfolino)metanona 36. EM 418,2 (calculada) 419,2 (M+H, hallada).

Ejemplo 19

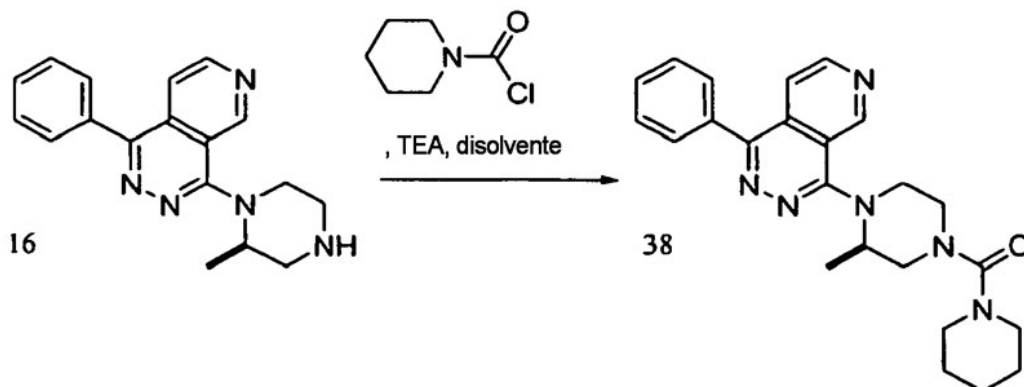
Preparación de (R)-N,3-dimetil-N-fenil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxamida



Usando los métodos descritos en el ejemplo 18 y partiendo de (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 16 (100 mg, 327 μmol), trietilamina (91,3 μl , 655 μmol) y cloruro de n-metil-n-fenilcarbamoilo (69,4 mg, 409 μmol) se proporcionó (R)-N,3-dimetil-N-fenil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxamida 37. EM 438,2 (calculada) 439,1 (M+H, hallada)

Ejemplo 20

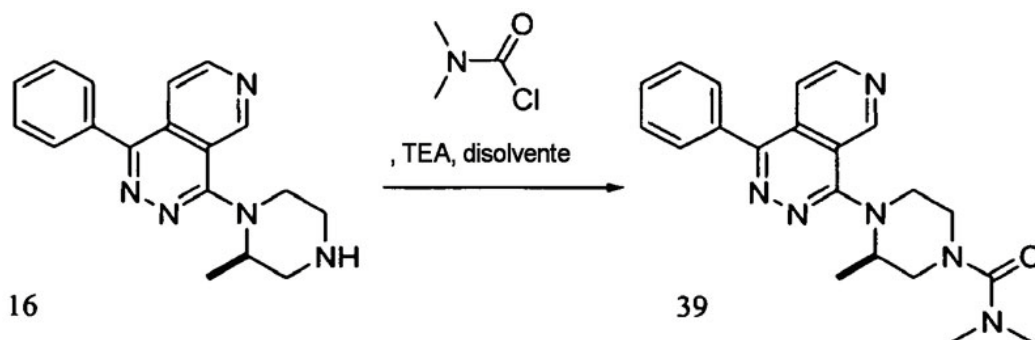
Preparación de (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona



Usando los métodos descritos en el ejemplo 18 y partiendo de (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[4,3-d]piridazina 16 (125 mg, 409 μmol), trietilamina (80 μl , 614 μmol) y cloruro de piperidin-1-carbonilo (67 μl , 532 μmol) se proporcionó (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[4,3-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona 38. EM 416,2 (calculada) 417,3 (M+H, hallada).

Ejemplo 21

Preparación de (R)-N,N,3-trimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxamida

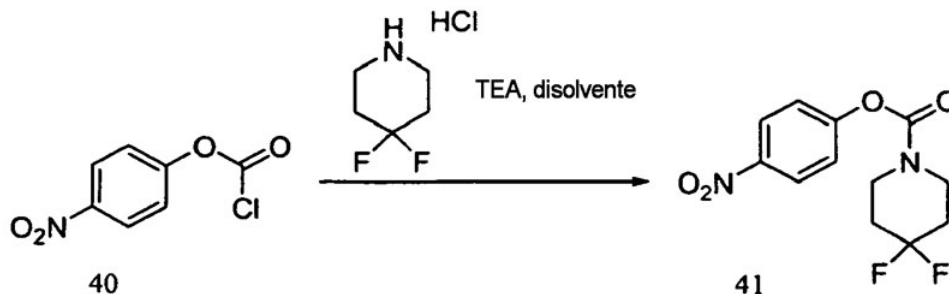


Usando los métodos descritos en el ejemplo 18 y partiendo de (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[4,3-d]piridazina 16 (125 mg, 409 μmol), trietilamina (86 μl , 614 μmol) y

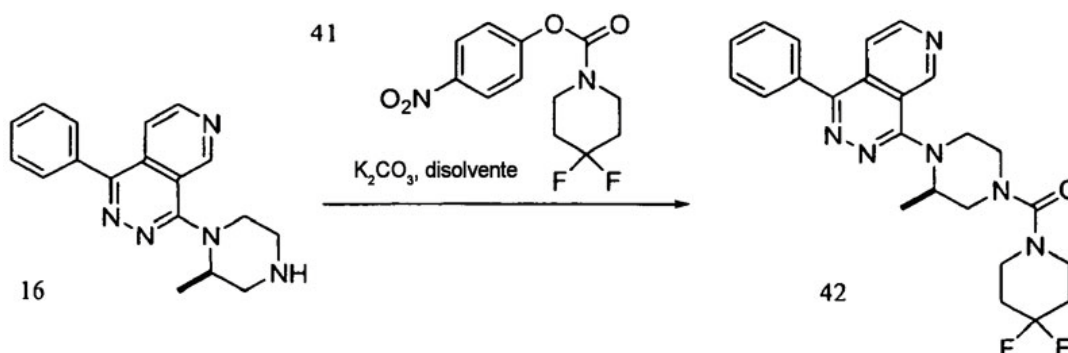
cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (41 μ l, 450 μ mol) se proporcionó (R)-N,N,3-trimetil-4-(1-fenilpirido[4,3-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxamida 39. EM 376,2 (calculada) 377,2 (M+H, hallada).

Ejemplo 22

5 Preparación de (R)-(4,4-difluoropiperidin-1-il)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona



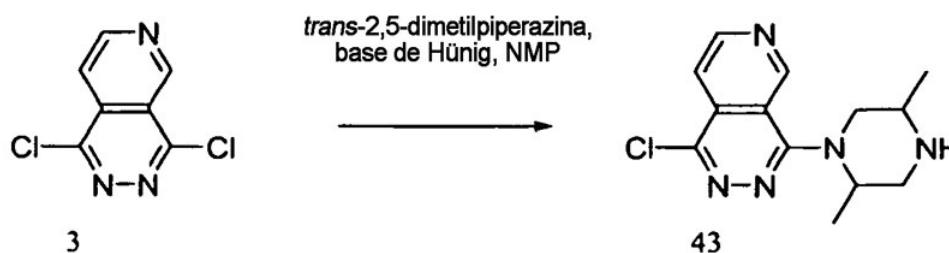
10 Etapa 1. A una disolución de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (2,15 g, 14 mmol) en 30 ml de diclorometano se le añadió trietilamina (5,7 ml, 41 mmol), seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo 40 (3,0 g, 15 mmol). Tras 1 h, se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con 3 x 30 ml de NaHCO_3 sat. y 1 x 30 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró proporcionando 4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo 41 (3,9 g, rendimiento del 100%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,26 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 2,09 (m, 4H). EM 286,1 (calculada) 287,1 (M+H, hallada).



15 Etapa 2. A un matraz de fondo redondo de 10 ml se le añadió (R)-4-(2-metilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-d]piridazina 16 (110 mg, 360 μ mol), 4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (124 mg, 432 μ mol) y carbonato de potasio (100 mg, 720 μ mol). Se calentó la reacción hasta 80°C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el disolvente a vacío, y volvió a disolverse el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua (10 ml), seguido de NaHCO_3 (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó (R)-(4,4-difluoropiperidin-1-il)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona 42. EM 452,2 (calculada) 453,3 (M+H, hallada).

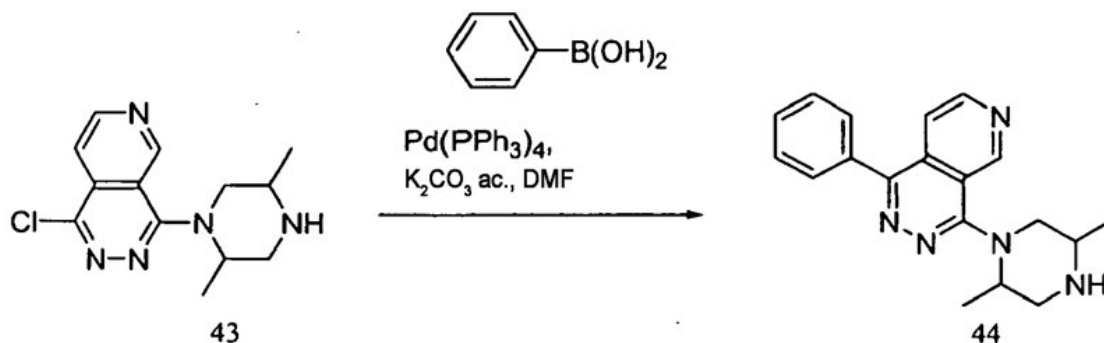
Ejemplo 23

25 Preparación de (4,4-difluorociclohexil)((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona

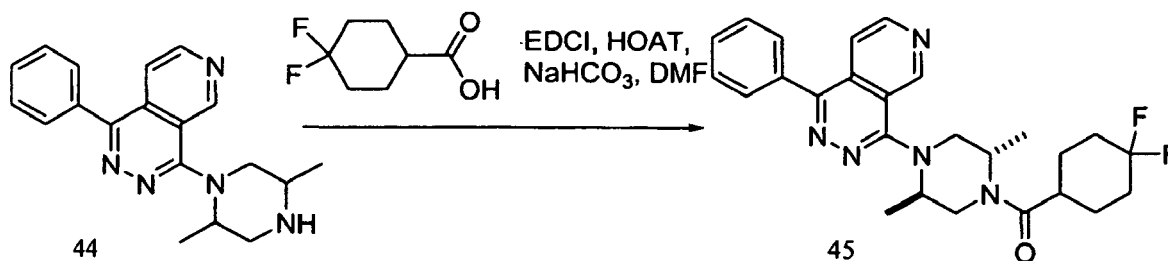


Etapa 1. A 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina 3 (4,80 g, 24,0 mmol) y base de Hünig (14,7 ml, 84,0 mmol) en NMP (10 ml) se les añadió (2R,5S)-2,5-dimetilpiperazina (4,11 g, 36,0 mmol). Se agitó la reacción a 100°C. Tras 2 h, se

vertió el contenido de reacción en bicarbonato de sodio saturado (volumen 10x) y se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). La cromatografía en gel de sílice (gradiente de MeOH a del 0 al 2,5% en EtOAc al 30% en CH₂Cl₂ con aditivo de TEA al 2,5%) proporcionó 1,4 g de 1-cloro-4-(rac-2,5-*trans*-dimetilpiperazin-1-il)pirido[3,4-*d*]piridazina 43. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,66 (s, 1 H) 9,08 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 3,77 (tdd, J=11,8, 5,9, 3,4 Hz, 1 H) 3,43 (dd, J=12,1, 2,6 Hz, 1 H) 3,17 - 3,32 (m, 2 H) 2,91 (dd, J=10,5, 2,0 Hz, 1 H) 2,74 (dd, J=11,7, 10,3 Hz, 1 H) 1,13 (d, J=6,1 Hz, 3 H) 1,12 (d, J=6,6 Hz, 3 H).



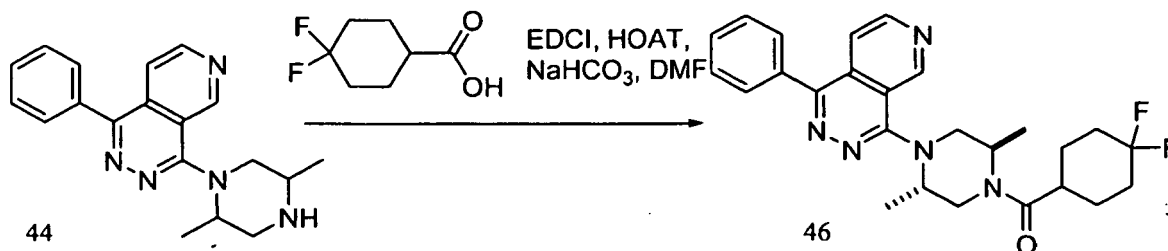
Etapa 2. Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (146 mg, 126 μmol), ácido fenilborónico (461 mg, 3,78 mmol), carbonato de sodio 2 M (2520 μl, 5,04 mmol) y 1-cloro-4-(*trans*-2,5-dimetilpiperazin-1-il)pirido[3,4-*d*]piridazina 43 (700 mg, 2,52 mmol) a un matraz de fondo redondo. Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno y se añadió tolueno (25 ml). Se calentó la reacción hasta 100°C durante la noche. Tras enfriar hasta TA, se diluyó la reacción con 250 ml de acetato de etilo y se lavó con 1 x 50 ml de NaHCO₃ sat. y 1 x 50 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N 10:0,5:0,1) proporcionó 4-(*trans*-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-*d*]piridazina racémica 44 (750 mg, rendimiento del 93%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,76 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 8,94 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 5,9, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 3,83 (dq, J = 10,2, 5,9, 3,1 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 12,1, 2,7 Hz, 1H), 3,30 (dq, J = 9,8, 6,3, 2,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 2,94 (dq J = 12,1, 10,2 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 12,1, 9,8 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H). EM 319,2 (calculada) 320,2 (M+H, hallada).



Etapa 3. A una *trans* 4-(2,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-fenilpirido[3,4-*d*]piridazina racémica 44 (360 mg, 1127 μmol) disuelta en 4 ml de DMF se le añadieron EDCI (259 mg, 1,35 mmol), ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (204 mg, 1,24 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (184 mg, 1,35 mmol) (HOAT) y carbonato de sodio (239 mg, 2,25 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 4 h y se retiró el disolvente a vacío. Se disolvió la mezcla de reacción bruta en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 1 x 25 ml de agua, 1 x 25 ml de NaHCO₃ sat. y 1 x 25 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en columna aislando (4,4-difluorociclohexil)((2R,5S)-2,5-dimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-*d*]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona racémica 45. EM 465,2 (calculada) 466,1 (M+H, hallada).

Ejemplo 24

Preparación de (4,4-difluorociclohexil)((2R,5S)-2,5-dimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-*d*]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona

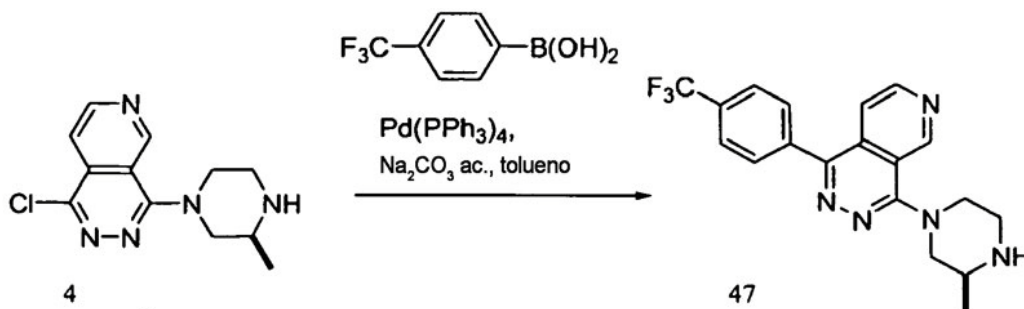


Se aisló a partir de cromatografía SFC quiral tal como se describió en el ejemplo 23. EM 465,2 (calculada) 466,1 (M+H, hallada).

Ejemplo 25

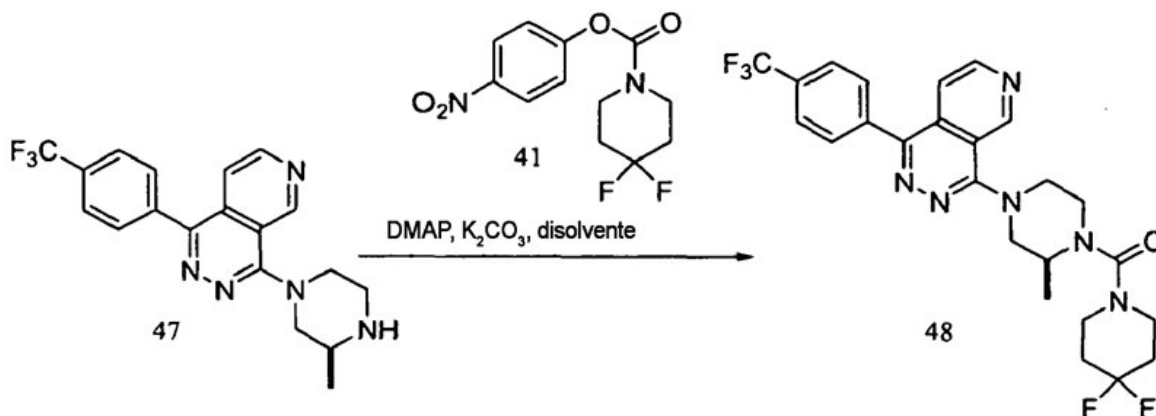
Preparación de

5 (S)-(4,4-difluoropiperidin-1-il)(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona



10 Etapa 1. A un matraz de fondo redondo se le añadió (S)-1-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazina 4 (155 mg, 588 μ mol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (167 mg, 882 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (34 mg, 29 μ mol) y carbonato de sodio acuoso 2 M (588 μ l, 1,18 mmol). Se añadió tolueno (5,9 ml) y se calentó la reacción hasta 100°C. Tras 16 h, se enfrió la reacción hasta TA y se diluyó con acetato de etilo (70 ml). Se lavó la fase orgánica con 1 x 10 ml de NaHCO₃ sat., 1 x 10 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (10:0,5:0,1) (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N) proporcionó

15 (S)-4-(3-metilpiperazin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazina 47 (154 mg, rendimiento del 70%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,73 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,37 (ddd, J = 12,5, 11,0, 3,5 Hz, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,99 (dd, J = 12,5, 10,2 Hz, 1H), 2,85 (s a, 1H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 1H). EM 373,1 (calculada) 374,0 (M+H, hallada).



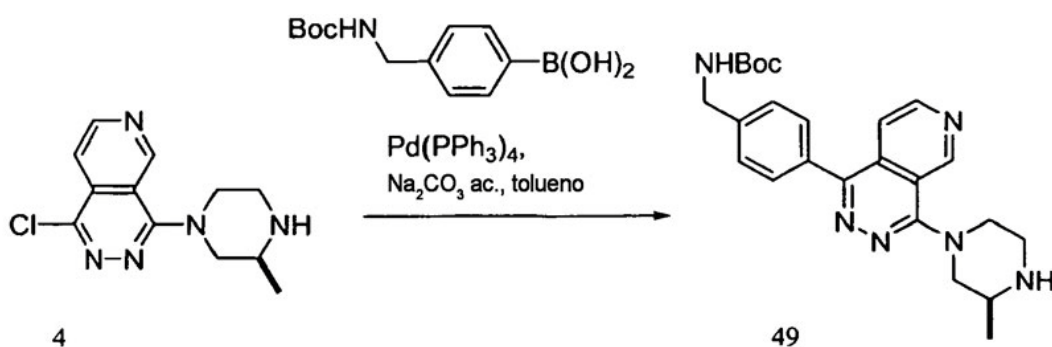
20 Etapa 2. Se añadió DMF (3 ml) a (S)-4-(3-metilpiperazin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazina 47 (150 mg, 402 μ mol), 4,4-difluoropiperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo 41 (230 mg, 803 μ mol), carbonato de potasio (167 mg, 1,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (9,8 mg, 80 μ mol). Se calentó la reacción hasta 75°C durante 72 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (70 ml) y se lavó con 1 x 10 ml de agua, 1 x 10 ml de NaHCO₃, y 1 x 10 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó

25 (S)-(4,4-difluoropiperidin-1-il)(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona 48. EM 520,2 (calculada) 521,2 (M+H, hallada).

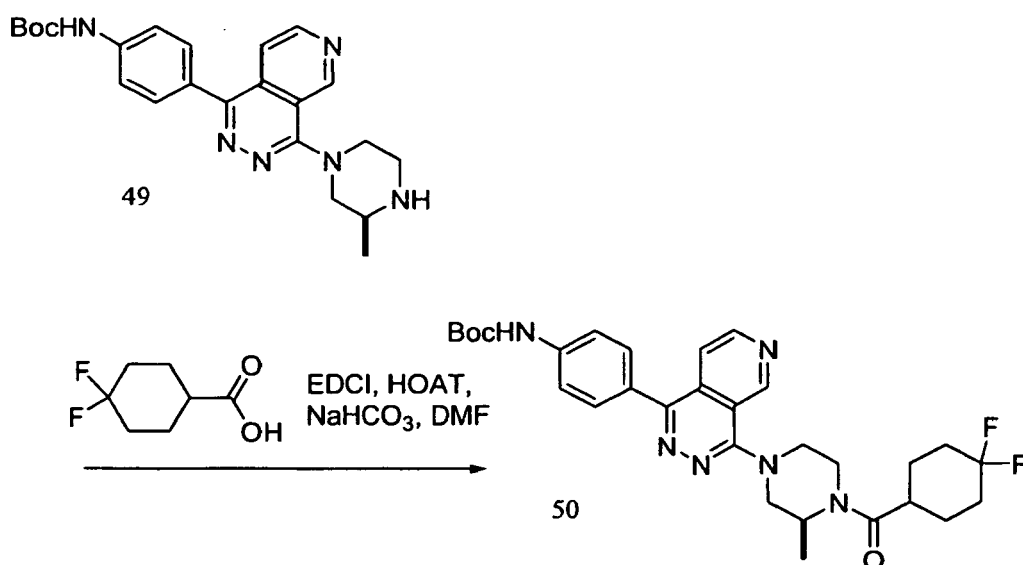
Ejemplo 26

Preparación de

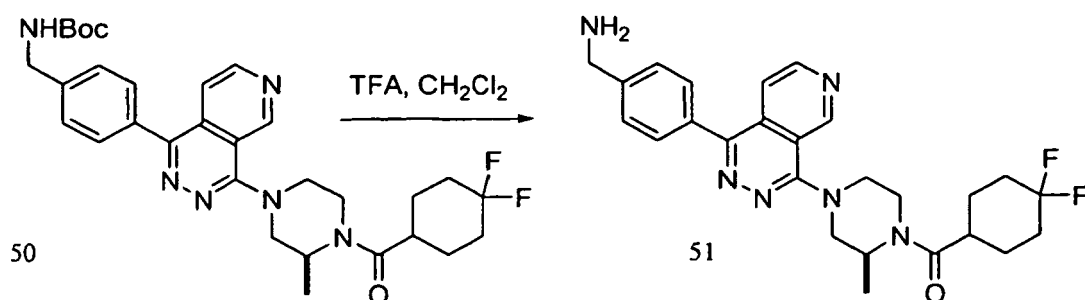
30 (4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilcarbamato de (S)-metilo



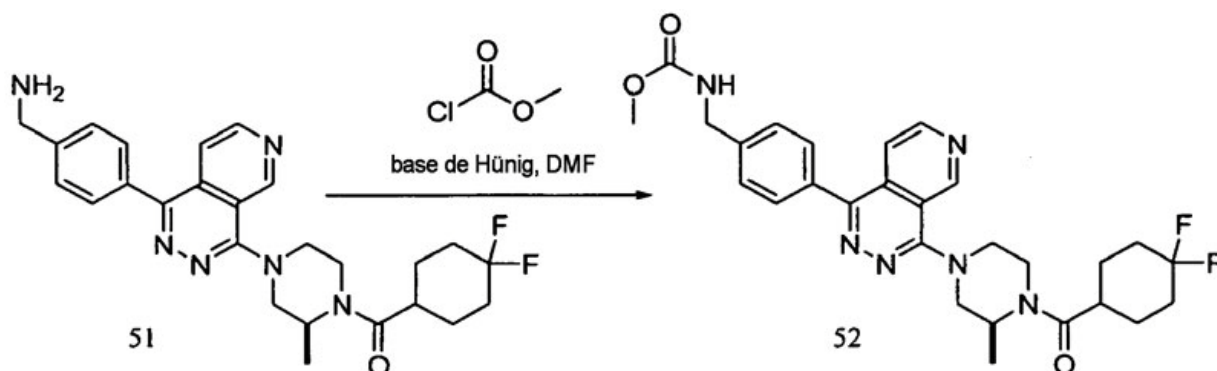
Etapa 1. Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 partiendo de (S)-1-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazina 4 y ácido 4-((terc-butoxicarbonil)-metil)fenilborónico, se preparó 4-(4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)bencilcarbamato de (S)-terc-butilo 49. CL/EM m/z = 435 (M+H⁺).



Etapa 2. Usando los métodos descritos en el ejemplo 7 partiendo de 4-(4-(3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)bencilcarbamato 49 y ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico, se preparó 4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)bencilcarbamato 50. CL/EM m/z = 581 (M+H⁺).



Etapa 3. Se disolvió 4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)bencilcarbamato de (S)-terc-butilo 50 (588 mg, 1,01 mmol) en diclorometano (25 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,56 ml, 2,02 mmol) y se agitó la reacción a TA durante tres horas. Se añadió cuidadosamente la reacción a NaHCO₃ saturado (80 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano (50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se evaporaron dando 51 como un sólido amarillo, 444 mg (el 91% de la teoría). CL/EM m/z = 481 (M+H⁺).

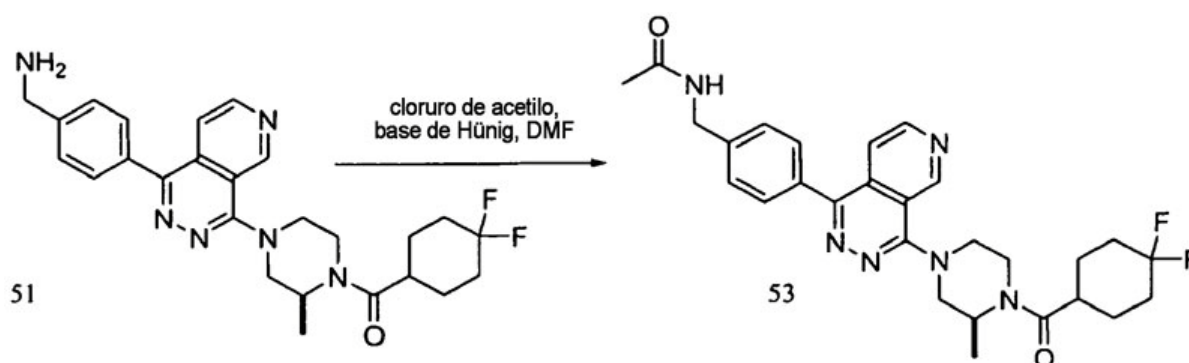


Etapa 4. Se disolvió (S)-4-(1-(4-(aminometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il(4,4-difluorociclohexil)metanona 51 (120 mg, 250 μ mol) en DMF (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,300 ml, 1,72 mmol). Se añadió cloroformato de metilo (0,0211 ml, 275 μ mol) y se agitó la reacción a TA durante 2 horas. Entonces se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó dando un aceite naranja. Se cromatografió el residuo sobre sílice con un gradiente de diclorometano con trietilamina al 2,5% y metanol al 0-5%. Se aisló el (S)-N-((4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilcarbamato de (S)-metilo 52 de producto como un sólido amarillo. CL/EM m/z = 539 (M+H⁺).

Ejemplo 27

Preparación de

(S)-N-((4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metil)acetamida

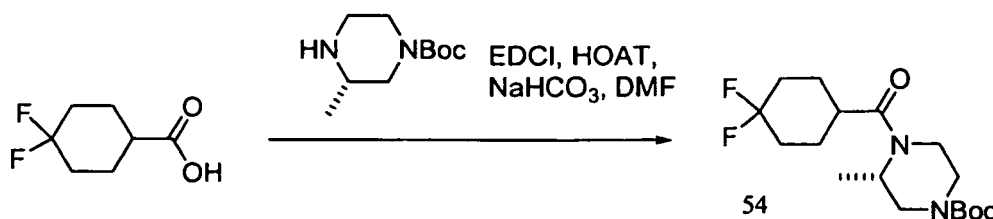


Usando los métodos descritos en el ejemplo 26 partiendo de (S)-4-(1-(4-(aminometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il(4,4-difluorociclohexil)metanona 51 y cloruro de acetilo, se preparó (S)-N-((4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metil)acetamida 53. CL/EM m/z = 523 (M+H⁺).

Ejemplo 28

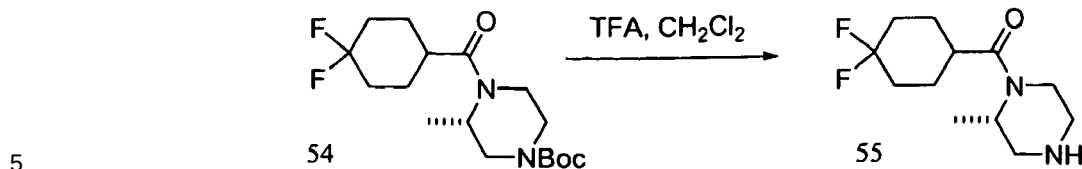
Preparación de carbamato de

(S)-4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilo



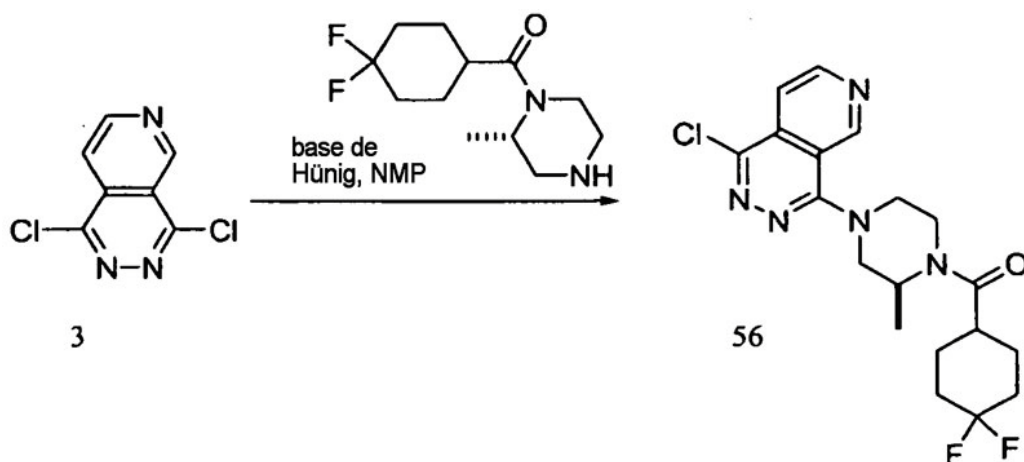
Etapa 1. Se agitaron ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico, 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,37 g, 7,13 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,970 g, 7,13 mmol) y bicarbonato de sodio (0,998 g, 11,9 mmol) en DMF (20 ml)

durante 15 horas. Entonces se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%), agua y salmuera. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evaporó dando un aceite naranja. Se cromatografió el residuo sobre sílice con un gradiente de hexano y acetato de etilo al 0-50%. Se aisló el producto 54 como un sólido blanco, 1,89 g (92% de la teoría).



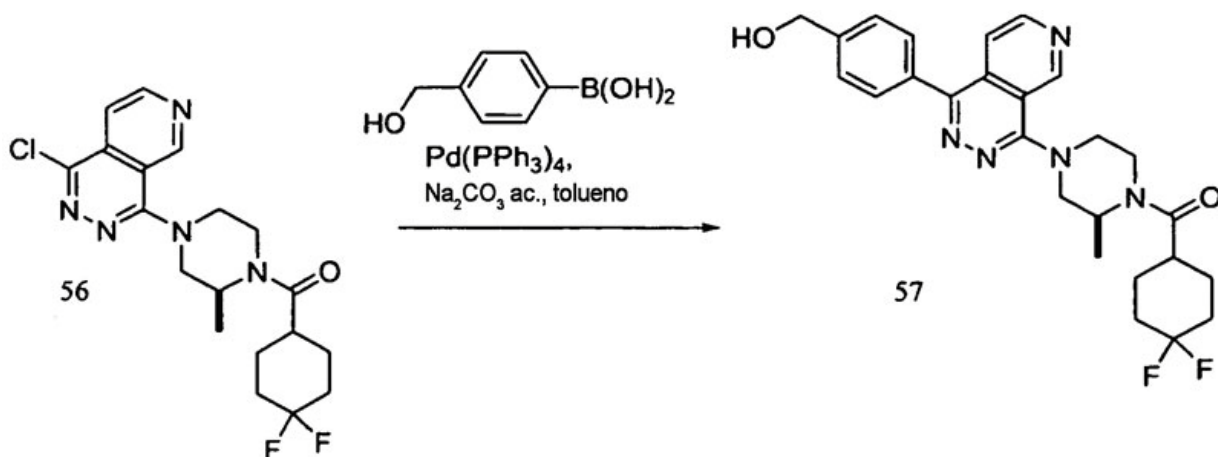
Etapa 2. Se disolvió 4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo 54 (1,89 g, 5,46 mmol) en diclorometano (30 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (4,20 ml, 54,6 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 1,5 horas. Se añadió la reacción a K_2CO_3 acuoso (100 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano (50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ($MgSO_4$) y se evaporaron dando (S)-(4,4-difluorociclohexil)(2-metilpiperazin-1-il)metanona 55 como un aceite amarillo, 1,35 g. CL/EM m/z = 247 ($M+H^+$).

10



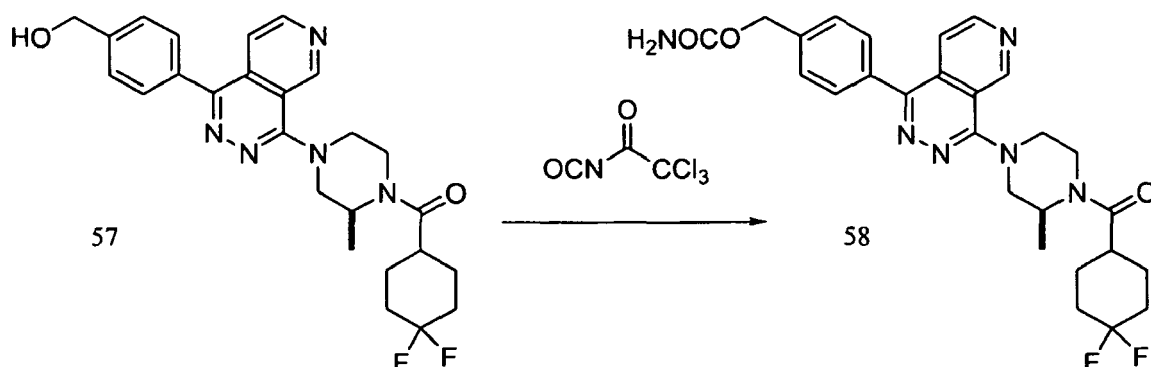
Etapa 3. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 partiendo de 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina 3 y (R)-(4,4-difluorociclohexil)(2-metilpiperazin-1-il)metanona 55, se preparó (S)-(4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(4,4-difluorociclohexil)metanona 56.

15



Etapa 4. Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 partiendo de (S)-(4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(4,4-difluorociclohexil)-metanona 56 y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico, se preparó (S)-(4,4-difluorociclohexil)(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)metanona 57. Se pasó el material bruto a la siguiente etapa.

20

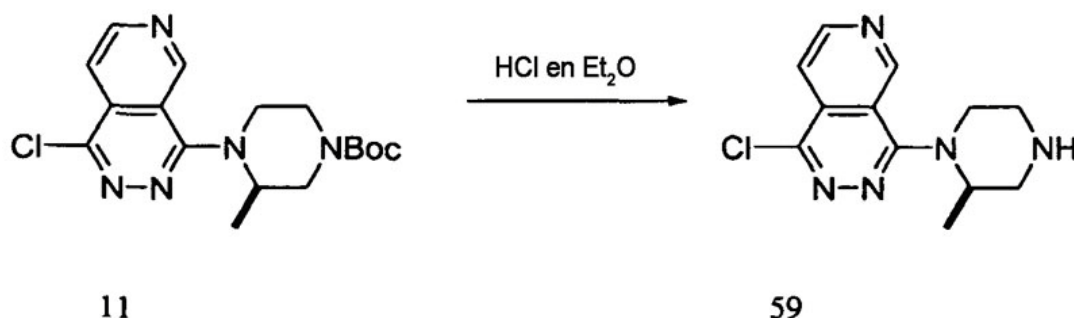


Etapa 5. Usando los métodos descritos en el ejemplo 5 partiendo de (S)-4-(4,4-difluorociclohexil)(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)metanona 57, se preparó carbamato de (S)-4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilo 58. CL/EM m/z = 525 (M+H⁺)

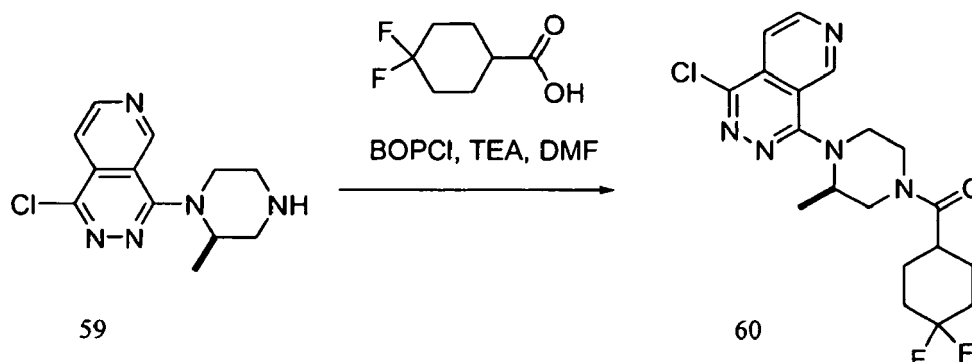
Ejemplo 29

Preparación de

(R)-4-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona

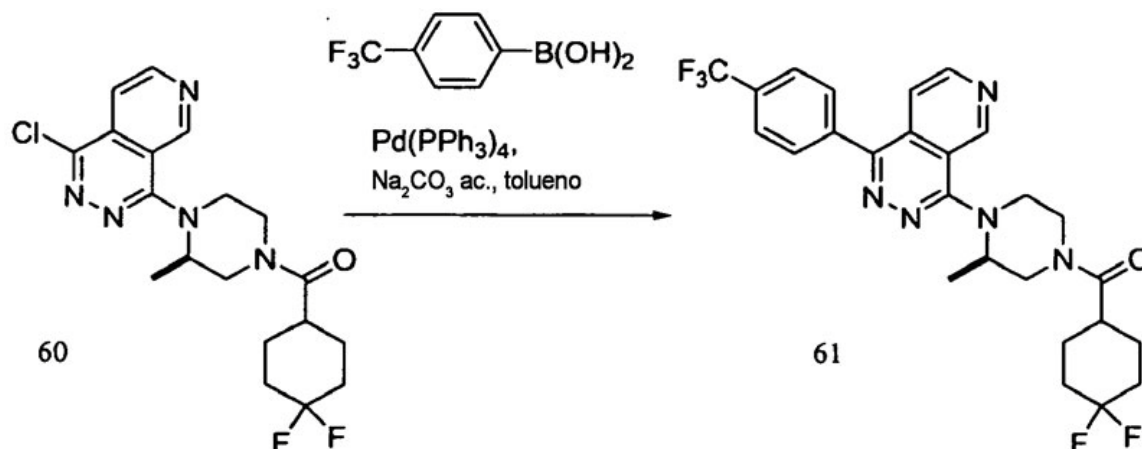


Etapa 1. Se suspendió (R)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo 11 en dietil éter (50 ml) y se saturó con gas de cloruro de hidrógeno. Se agitó la reacción a TA durante aproximadamente 2 horas, después se añadió cuidadosamente el contenido de reacción a 200 ml de NaHCO₃ saturado. Se extrajo la mezcla cuatro veces con diclorometano (100 ml) y una vez con acetato de etilo (100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporaron dando un sólido amarillo, 387 mg. Se pasó la (R)-1-cloro-4-(2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazina bruta 59 a la siguiente etapa.



Etapa 2. Se agitaron ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (277 mg, 169 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (411 mg, 1,61 mmol) en DMF (3 ml) y trietilamina (0,4 ml) durante 2 minutos. Se añadió la disolución a (R)-1-cloro-4-(2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazina 59 (387 mg, 1,47 mmol) y se introdujo mediante lavado con 1 ml más de DMF. Se calentó la reacción a 55°C durante 1,5 horas y después se agitó a TA durante 17 horas. Se añadió la reacción a NaHCO₃ saturado (80 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano (50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporaron dando un sólido amarillo. Se cromatografió el residuo sobre sílice con un gradiente de hexano y acetato de etilo al 0-100% dando (R)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(4,4-difluorociclohexil)metanona 60 como un sólido

amarillo, 236 mg. CL/EM $m/z = 410$ ($M+H^+$).

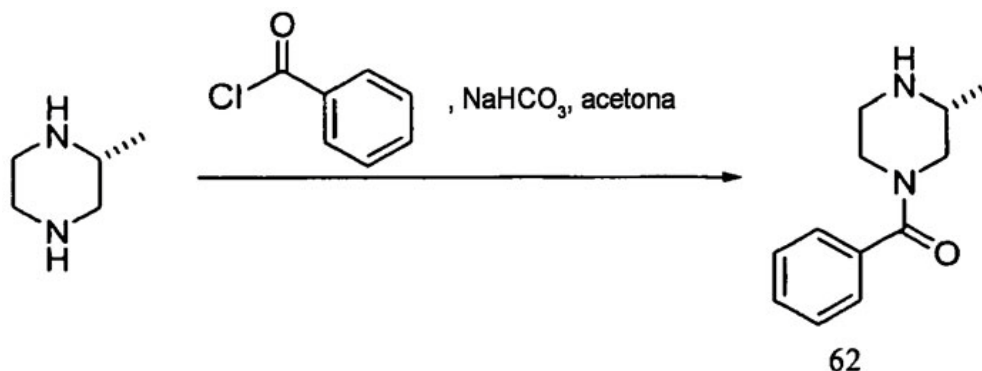


Etapa 3. Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 partiendo de (R)-(4-(1-cloropirido-[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(4,4-difluorociclohexil)metanona 60 y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico, se preparó (R)-(4-(4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona 61. CL/EM $m/z = 520$ ($M+H^+$).

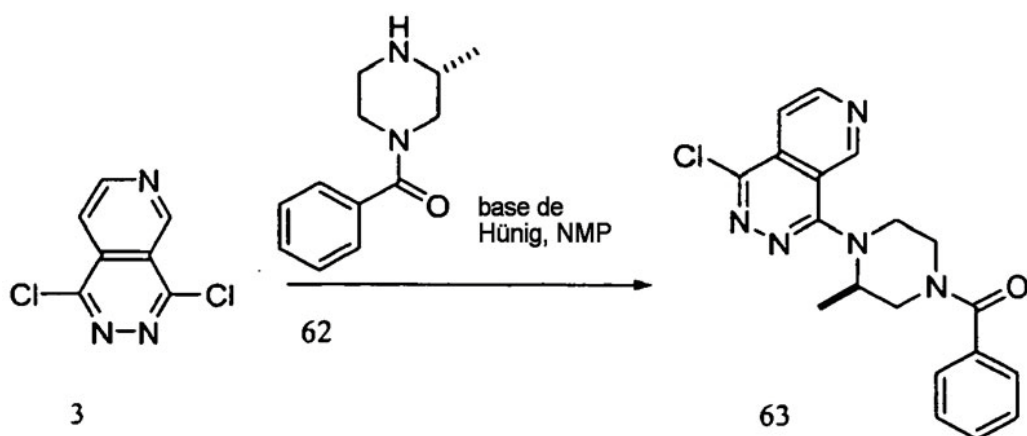
Ejemplo 30

Preparación de

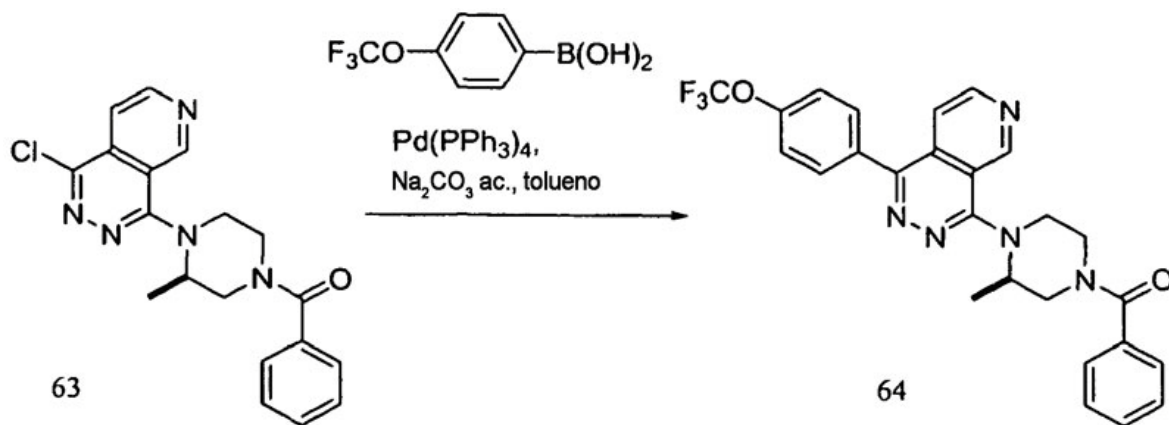
(R)-(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona



Etapa 1. Se disolvieron parcialmente (R)-2-metilpiperazina (13,85 g, 138 mmol) y bicarbonato de sodio (52,3 g, 622 mmol) en una mezcla de agua (182 ml) y acetona (112 ml). Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de benzoilo (17,7 ml, 152 mmol) en acetona (56 ml) a lo largo de 1 hora con agitación vigorosa. Tras agitar durante 16 horas a TA, se separó la acetona en el evaporador rotatorio, se añadió agua (400 ml) y se acidificó la disolución (HCl 6 M) hasta un pH inferior a 2. Se lavó tres veces la fase acuosa con diclorometano (200 ml) y después se añadió hidróxido de sodio 5 M para elevar el pH por encima de 12. Se extrajo tres veces la disolución resultante con diclorometano (200 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó dando (R)-(3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 62 como un aceite amarillo, 15,1 g (54% de la teoría). CL/EM $m/z = 205$ ($M+H^+$).



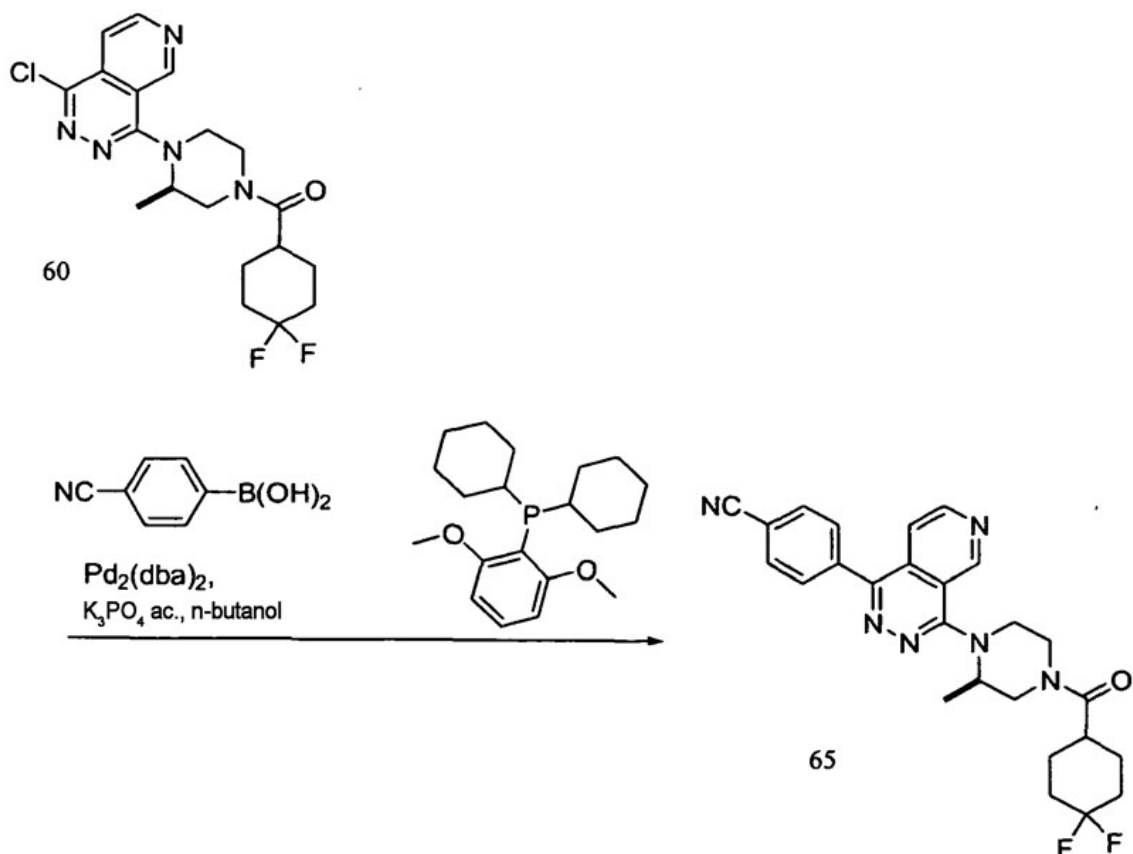
Etapa 2. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 partiendo de 1,4-dicloropirido[3,4-d]piridazina 3 y (R)-(3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 62, se preparó (R)-(4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 63. CL/EM m/z = 368 (M+H⁺).



Etapa 3. Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 partiendo de (R)-(4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 63 y 4-(trifluorometoxi)fenilborónico, se preparó (R)-(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 64. CL/EM m/z = 494 (M+H⁺).

Ejemplo 31

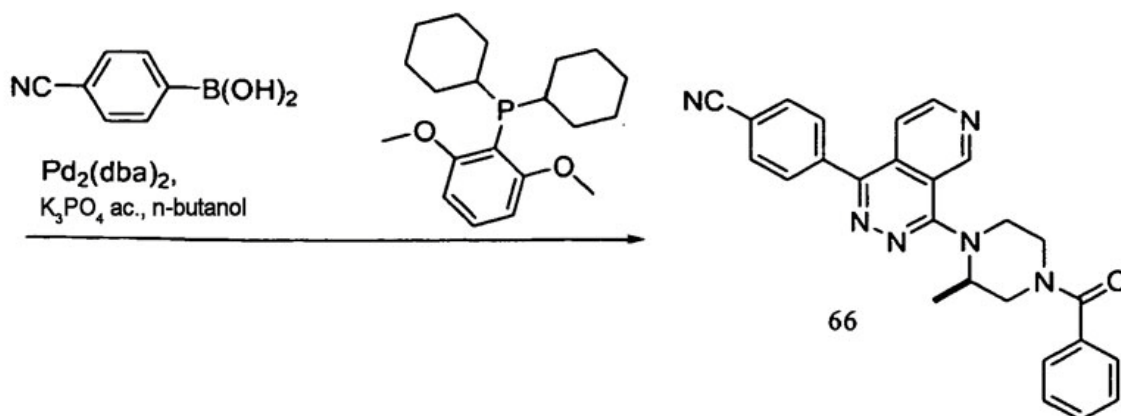
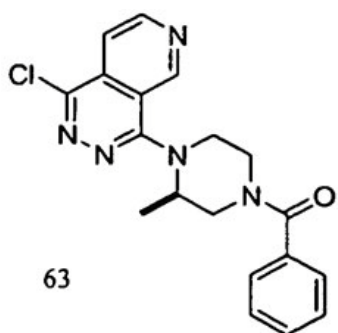
Preparación de
(R)-4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzonitrilo



Se cargó un tubo Schlenk de 15 ml con (R)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(4,4-difluorociclohexil)metanona 60 (123 mg, 300 μmol), ácido 4-cianofenilborónico (66 mg, 450 μmol), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (o) (5,5 mg, 6,0 μmol), 5 diciclohexil(2,6-dimetoxifenil)fosfina (4,0 mg, 12 μmol) y fosfato de potasio tribásico (127 mg, 600 μmol). Se evacuó el tubo y se rellenó con argón 5 veces y se añadió n-butanol desgasificado previamente (1 ml). Se calentó la reacción a 100°C durante 21 horas, después se enfrió y se añadió a 30 ml de K_2CO_3 acuoso. Esto se extrajo tres veces con diclorometano (30 ml) y se secaron los extractos combinados (MgSO_4) y se evaporaron dando un aceite naranja. Se cromatografió el residuo sobre sílice con un gradiente de hexano con trietilamina al 2,5% y acetato de 10 etilo al 0-100% con trietilamina al 2,5% dando (R)-4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzonitrilo 65 como un sólido amarillo. CL/EM $m/z = 477$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 32

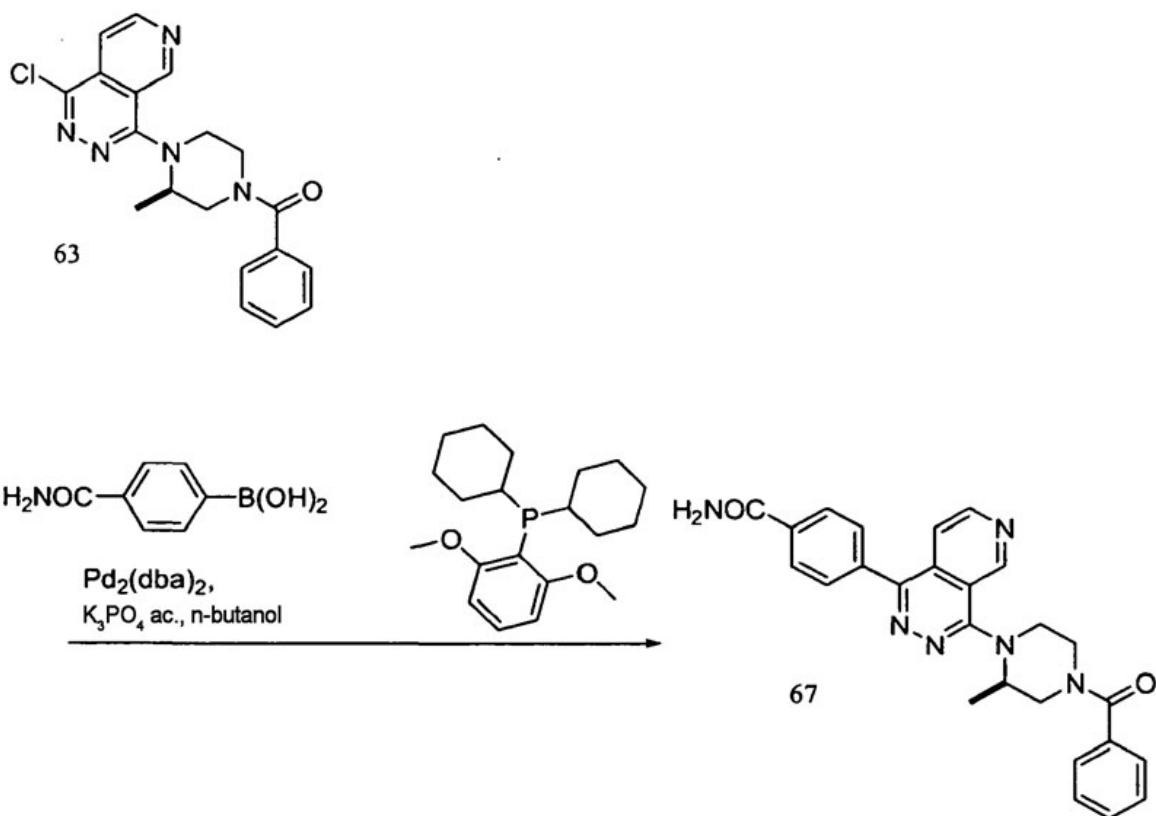
Preparación de (R)-4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzonitrilo



Usando los métodos descritos en el ejemplo 31 y partiendo de (R)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 63, se preparó (R)-4-(4-(4-benzoyl-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzonitrilo 66. EM (calculada) 434,2 (M+H, hallada) 435,1.

Ejemplo 33

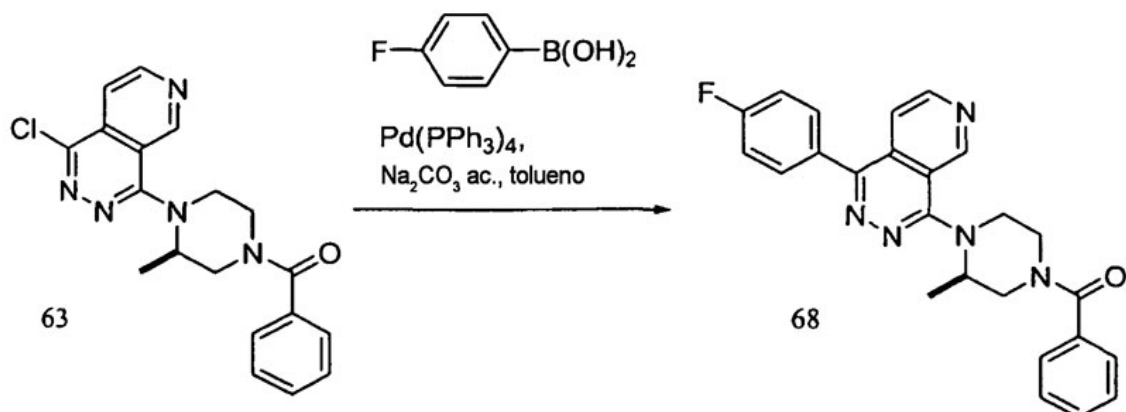
Preparación de (R)-4-(4-(4-benzoyl-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzamida



Usando los métodos descritos en el ejemplo 31 y partiendo de (R)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona 63 y ácido 4-carbamoilfenilborónico, se preparó (R)-4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzamida 67. EM (calculada) 452,2 (M+H, hallada) 452,1.

Ejemplo 34

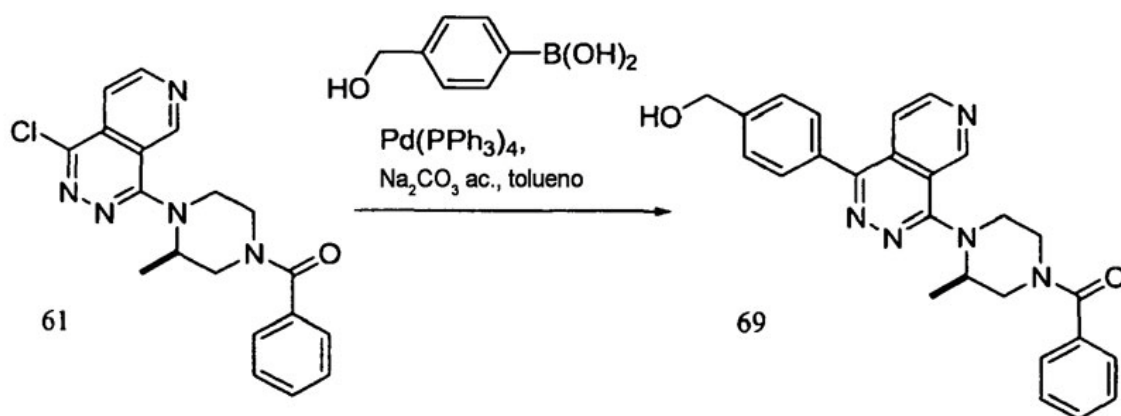
Preparación de (R)-4-(1-(4-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona



Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 y partiendo de (R)-4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona 63 y ácido 4-fluorofenilborónico, se preparó (R)-4-(1-(4-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona 68. EM (calculada) 427,2 (M+H, hallada) 428,2.

Ejemplo 35

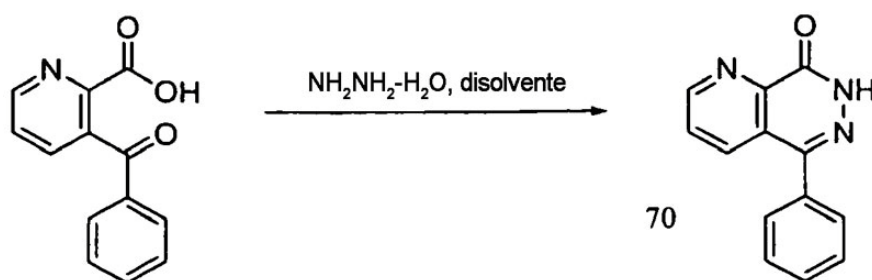
Preparación de (R)-4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona



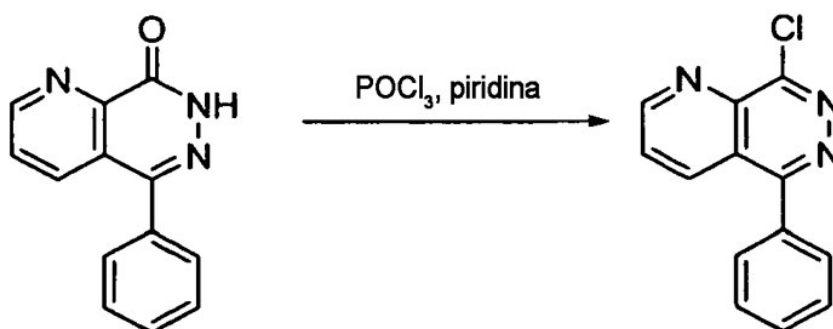
Usando los métodos descritos en el ejemplo 1 y partiendo de (R)-(4-(1-cloropirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 63 y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico, se preparó (R)-(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 69. EM (calculada) 439,2 (M+H, hallada) 440,2.

Ejemplo 36

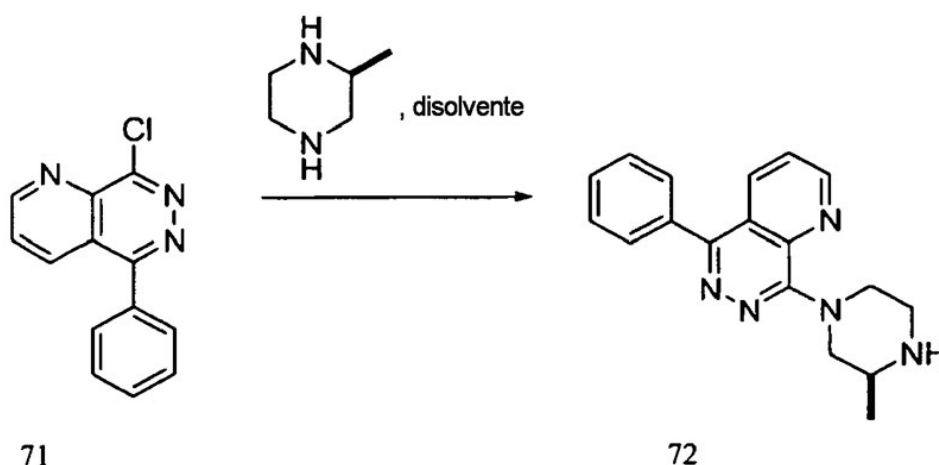
Preparación de (S)-(2-metil-4-(5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona



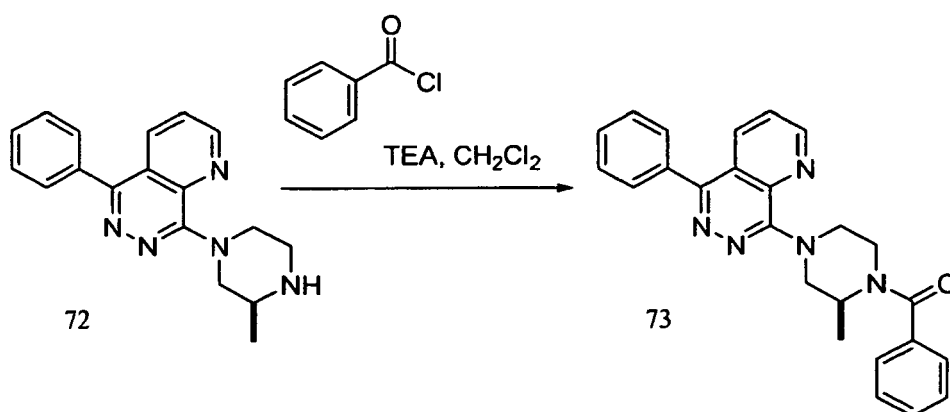
Etapa 1. A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 3-benzoilpicolínico (2,00 g, 9 mmol) se le añadieron 50 ml de etanol. Se añadió hidrato de hidrazina (0,6 ml, 11 mmol) y se calentó la mezcla hasta reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta ta, se retiró el disolvente a vacío. Se recristalizó el sólido amarillo resultante en 30 ml de 1-propanol en ebullición proporcionando 5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8(7H)-ona 70 (1,4 g, rendimiento del 71%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,55 (s a, 1H), 9,16 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H), 7,56 (m, 5H).



Etapa 2. A 5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8(7H)-ona (1,39 g, 6,2 mmol) y piridina (0,50 ml, 6,2 mmol) se les añadió oxicloruro de fósforo (12 ml, 125 mmol). Se calentó la suspensión acuosa hasta 110°C durante 1 hora. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la reacción en 200 ml de agua helada. Se extrajo la mezcla con 4 x 50 ml de cloroformo. Se lavó la fase de cloroformo con 1 x 50 ml H₂O, 1 x 50 ml de NaOH 1 N y 1 x 50 ml de H₂O. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó 8-cloro-5-fenilpirido[3,2-d]piridazina 71 (1,2 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (s a, 2H), 7,61 (s a, 3H). EM 241,0 (calculada) 242,0 (M+H, hallada).



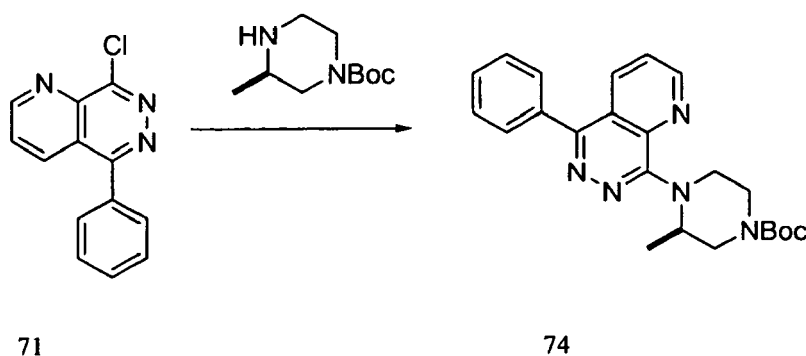
Etapa 3. En un vial de reacción de 20 ml se combinaron (S)-(+)-2-metilpiperazina (1252 mg, 12,5 mmol) y 8-cloro-5-fenilpirido[3,2-d]piridazina 71 (503,3 mg, 2 mmol). Se calentaron los sólidos hasta su fusión y se mantuvieron a 130°C durante 1 h bajo N₂. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se disolvió el sólido resultante en 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 1 x 10 ml de NaHCO₃ sat., seguido de 1 x 10 ml de salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se pasó el producto bruto a la siguiente etapa sin purificación. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,10 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (dq, J = 12,5, 2,7 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 12,9, 2,7 Hz, 1H), 3,30-3,15 (serie de m, 3H), 2,95 (dd, J = 12,9, 10,6 Hz, 1H), 2,10 (s a, 1H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H). EM 305,2 306,1 (M+H, hallada).



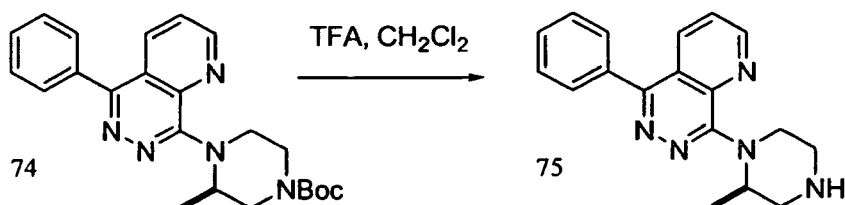
Etapa 4. Usando los métodos descritos en el ejemplo 10 y partiendo de (S)-8-(3-metilpiperazin-1-il)-5-fenilpirido[3,2-d]piridazina 72 (223 mg, 730 μmol), trietilamina (204 μl, 1460 μmol) y cloruro de benzoilo (102 μl, 876 μmol) se proporcionó (S)-2-metil-4-(5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il(fenil)metanona 73. EM 409,2 (calculada) 410,2 (M+H, hallada).

Ejemplo 37

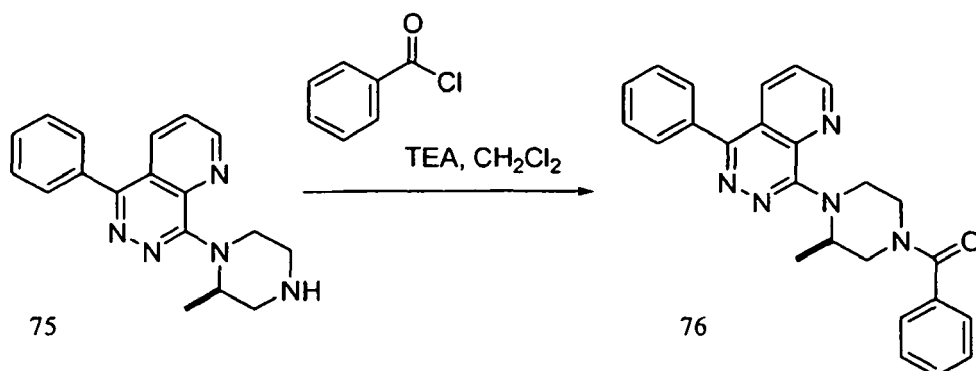
Preparación de (R)-(3-metil-4-(5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona



Etapa 1. Se combinaron 8-cloro-5-fenilpirido[3,2-d]piridazina 71 (374 mg, 1,548 mmol) y (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1240 mg, 6,19 mmol) en un vial de reacción y se calentaron hasta 130°C durante 3 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se disolvió el sólido resultante en 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 1 x 10 ml de NaHCO₃ saturado, seguido de 1 x 10 ml de salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó 3-metil-4-(5-fenilpirido[3,2-d]piridazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo puro 74. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,08 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 4,30-3,67 (serie de m, 2H), 3,66 (ddd, J = 13,3, 12,1, 3,5 Hz, 1H), 3,35 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,36 (d a, J = 6,3 Hz, 3H). EM 405,2 (calculada) 406,1 (M+H, hallada).



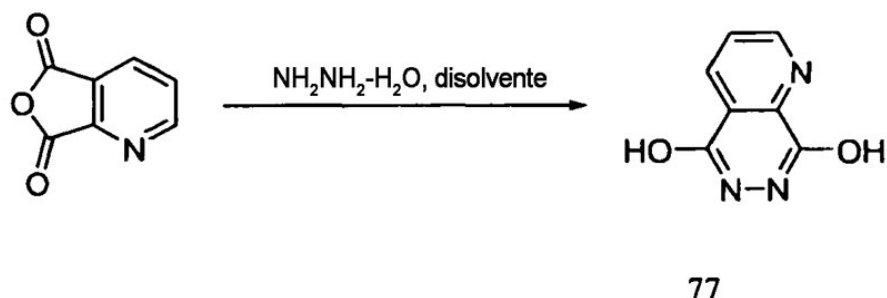
Etapa 2. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de 3-metil-4-(5-fenilpirido[3,2-d]piridazin-8-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo 74 (325 mg, 801 μmol) y ácido trifluoroacético (3,09 ml, 40,1 mmol), se produjo (R)-8-(2-metilpiperazin-1-il)-5-fenilpirido[3,2-d]piridazina 75 (240 mg, rendimiento del 98,1%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,07 (dd, J = 4,3, 2,0 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 5,38 (m, 1H), 4,60 (dt, J = 13,3, 2,3 Hz, 1H), 3,64 (ddd, J = 13,7, 10,6, 4,7 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 12,5, 3,9 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 12,5, 1,6 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H). EM 305,2 306,1 (M+H, hallada).



Etapa 3. Usando los métodos descritos en el ejemplo 10 y partiendo de (R)-8-(2-metilpiperazin-1-il)-5-fenilpirido[3,2-d]piridazina 75 (245 mg, 802 μmol), trietilamina (224 μl, 1,60 mmol) y cloruro de benzoilo (116 μl, 1,00 mmol) se proporcionó (R)-(3-metil-4-(5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 76. EM 409,2 (calculada) 410,2 (M+H, hallada).

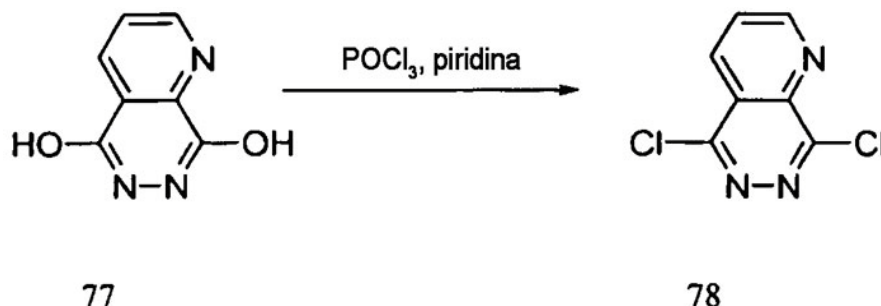
Ejemplo 38

Preparación de (R)-(3-metil-4-(8-fenilpirido[3,2-d]piridazin-5-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona

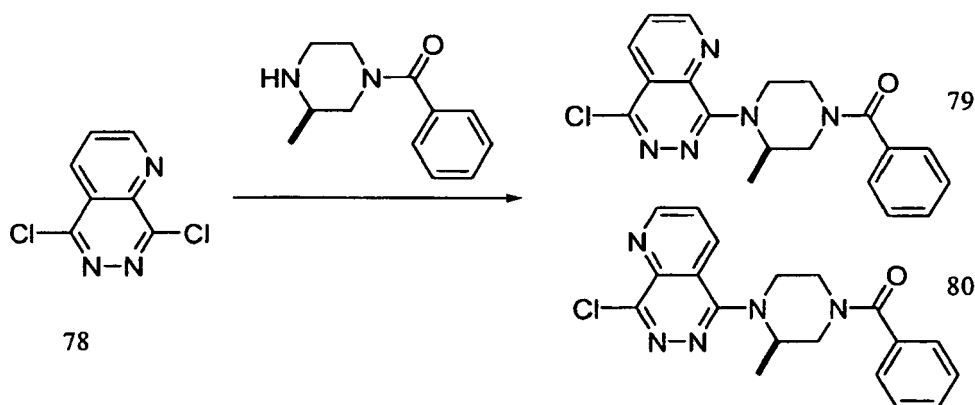


Etapa 1. A 25 ml de ácido acético a 100°C se les añadió anhídrido 2,3-piridindicarboxílico (5,00 g, 34 mmol). Una vez que la disolución era homogénea, se retiró del baño de aceite y se añadió gota a gota hidrazina anhidra (2,0 ml, 64 mmol) a lo largo de 5 minutos. Se volvió la reacción a reflujo. Tras 3 min., la disolución cristalizó y pasó a ser una masa sólida. Se calentó la reacción en un baño de 125°C durante 10 minutos, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se transfirió el sólido a un embudo Büchner y se lavó con 2 x 10 ml de ácido acético. Se secó el sólido a

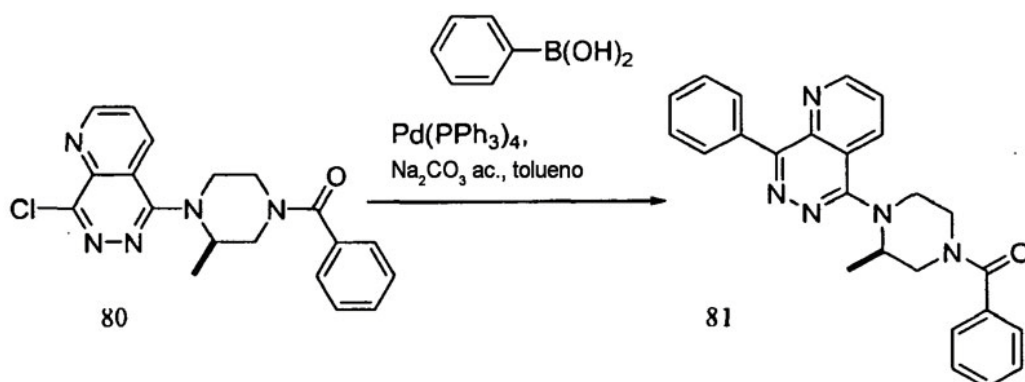
alto vacío proporcionando 6,7-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5,8-diona 77. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO): δ 9,10 dd, $J = 4,7, 2,0$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,2, 4,7$ Hz, 1H).



5 Etapa 2. Se suspendieron en suspensión acuosa el producto intermedio 77 (1,00 g, 6,1 mmol) y piridina (0,97 g, 12,3 mmol) en oxocloruro de fósforo (28,2 g, 184 mmol). Se calentó la reacción hasta 110°C durante 1 h, momento en el cual se conectó el condensador de reflujo a una cabeza de destilación y se retiró POCl_3 a 100°C a vacío hasta ~ 90% del volumen original. Se enfrió bruscamente la disolución concentrada resultante con 200 ml de agua helada. Se añadió cloroformo (250 ml) y se lavó la fase orgánica con 1 x 100 ml de H_2O , 1 x 50 ml de NaOH 1 N y 1 x 100 ml de H_2O . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (éter al 100% en 60 g de gel de sílice) proporcionó 5,8-dicloropirido[2,3-d]piridazina 78. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,42 (dd, $J = 4,3, 1,6$ Hz, 1H), 8,65 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 8,03 ($J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H). EM 199,0 (calculada) 200,0 (M+H, hallada).



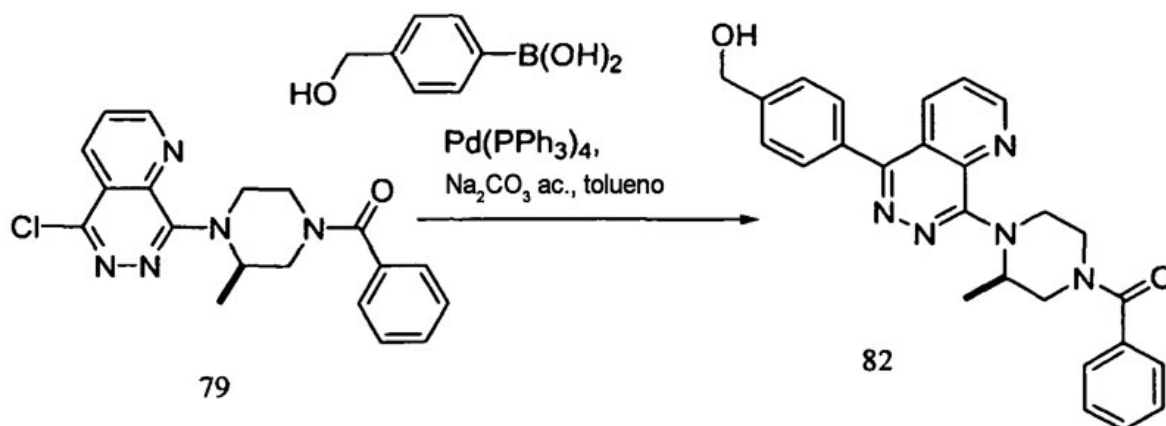
15 Etapa 3. A un vial de reacción se le añadieron 5,8-dicloropirido[2,3-d]piridazina 78 (165 mg, 825 μmol) y (R)-(3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (337 mg, 1,65 mmol). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se disolvió el producto vítreo resultante en diclorometano (40 ml) y se lavó con 1 x 5 ml de NaHCO_3 y 1 x 5 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 70% en hexanos hasta EtOAc al 90% en hexanos proporcionó los productos regioisoméricos. El primer producto que eluyó (R)-(4-(5-cloropirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 79 (132 mg, rendimiento del 44%) era el producto mayoritario, el segundo producto que eluyó (R)-(4-(8-cloropirido[3,2-d]piridazin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 80 (74 mg, rendimiento del 24%) era el producto minoritario. Datos para 79: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,10 (sa, 1H), 8,47 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 5,46 (m a, 1H), 4,97-4,40 (serie de m, 2H), 3,99-3,20 (serie de m, 4H), 1,40 (m a, 3H). EM 367,1 (calculada) 368,0 (M+H, hallada). Datos para (R)-(4-(8-cloropirido[3,2-d]piridazin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,27 (dd, $J = 4,3, 1,6$ Hz, 1H), 8,39 ($J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 7,45 (s, 5H), 4,31 (s a, 1H), 4,11 (s a, 1H), 2,68 (m, 5H), 1,27 (s a, 3H). EM 367,1 (calculada) 368,0 (M+H, hallada).



Etapa 4. Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de (R)-4-(8-cloropirido[3,2-d]piridazin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 80 (68 mg, 185 μmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (11 mg, 9 μmol), ácido fenilborónico (34 mg, 277 μmol) y carbonato de sodio 2 M (185 μl , 370 μmol) se produjo (R)-4-(5-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 81 (58 mg, rendimiento del 77%) tras purificación cromatográfica. EM 409,2 (calculada) 410,2 (M+H, hallada).

Ejemplo 39

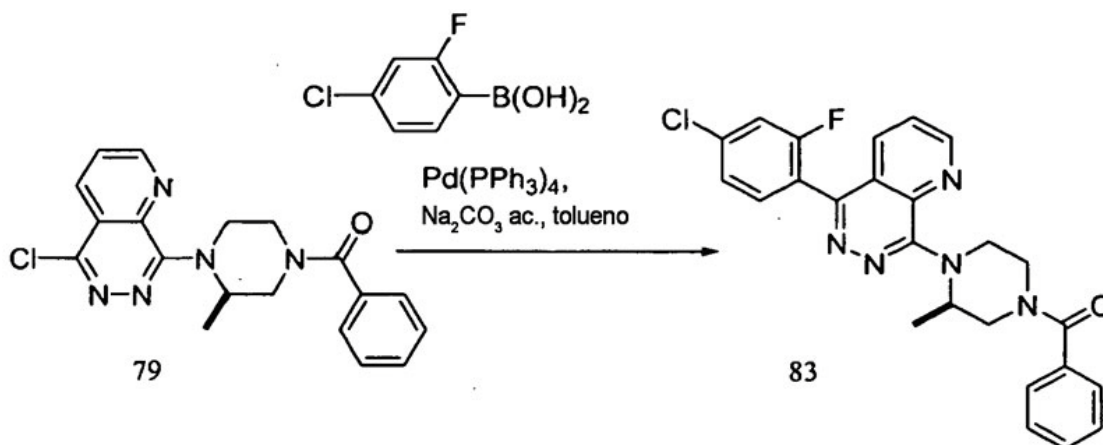
Preparación de (R)-4-(5-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona



Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de (R)-4-(5-cloropirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 79 (180 mg, 489 μmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (112 mg, 734 μmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (28 mg, 24 μmol) y carbonato de sodio 2 M (489 μl , 979 μmol) se produjo (R)-4-(5-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 82 (122 mg, rendimiento del 57%) tras purificación cromatográfica. EM 439,2 (calculada) 440,2 (M+H, hallada).

Ejemplo 40

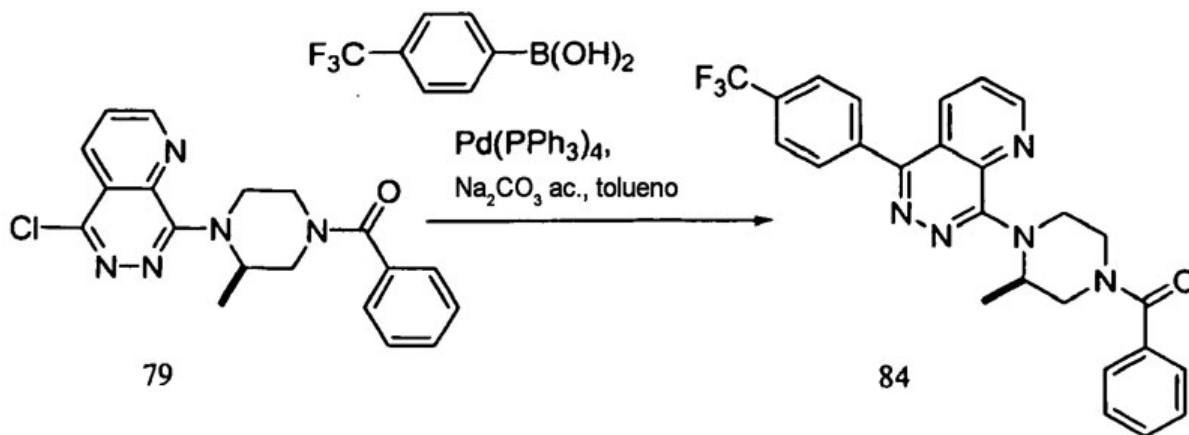
Preparación de ((R)-4-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona



5 Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de (R)-(4-(5-cloropirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 79 (180 mg, 489 μ mol), ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (128 mg, 734 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (28 mg, 24 μ mol) y carbonato de sodio 2 M (489 μ l, 979 μ mol) se proporcionó (R)-(4-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 83 tras purificación cromatográfica. EM 461,1 (calculada) 462,1 (M+H, hallada).

Ejemplo 41

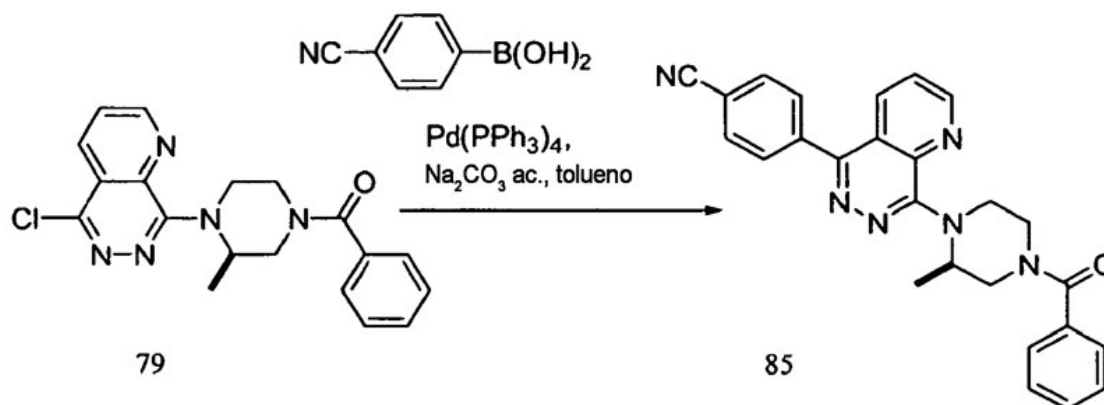
Preparación de (R)-(3-metil-4-(5-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona



10 Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de
(R)-(4-(5-cloropirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 79 (180 mg, 489 μ mol),
tetrakis(trifenilfosfina)paladio (283 mg, 245 μ mol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (139 mg, 734 μ mol) y carbonato
de sodio 2 M (489 μ l, 979 μ mol) se proporcionó
15 (R)-(3-metil-4-(5-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 84 tras purificación
cromatográfica. EM 477,2 (calculada) 478,1 (M+H, hallada).

Ejemplo 42

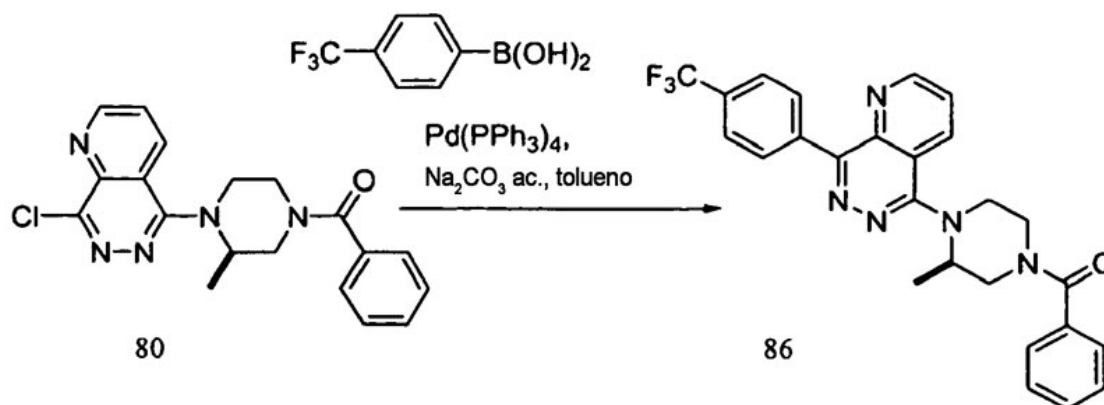
Preparación de (R)-4-(8-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-5-il)benzonitrilo



Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de (R)-4-(5-cloropirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona 79 (360 mg, 979 μ mol), carbonato de sodio 2 M (979 μ l, 196 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (216 mg, 1,47 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (57 mg, 49 μ mol) se proporcionó (R)-4-(8-(4-benzoyl-2-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-5-il)benzonitrilo 85 (138 mg, rendimiento del 32%) tras purificación cromatográfica. EM 434,2 (calculada) 435,1 (M+H, hallada).

Ejemplo 43

Preparación de (R)-(3-metil-4-(8-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,2-d]piridazin-5-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona



Usando los métodos descritos en el ejemplo 6 y partiendo de (R)-4-(8-cloropirido[3,2-d]piridazin-5-il)-3-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona (180 mg, 489 μ mol), carbonato de sodio 2 M (489 μ l, 979 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (28 mg, 24 μ mol) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico (139 mg, 734 μ mol) se proporcionó (R)-(3-metil-4-(8-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,2-d]piridazin-5-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 86 tras purificación cromatográfica. EM 477,2 (calculada) 478,1 (M+H, hallada).

Ejemplo 44

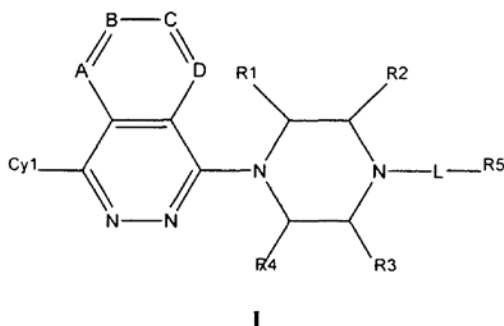
Actividad de receptor Smoothened

Se evaluó la actividad antagonista de compuestos para Smoothened de ratón midiendo la inhibición de actividad luciferasa en células NIH-3T3 estimuladas con Shh transfectadas de manera estable con un constructo indicador de luciferasa con 5 sitios de unión a GLI aguas arriba de un promotor basal, de manera similar a los métodos descritos por otros. Chen *et al.* (2002) PNAS 99 14071-14076; Taipale *et al.* (2000) Nature 406 1005-1009. Se evaluó la actividad antagonista de compuestos sobre Smoothened humana midiendo la inhibición de la transcripción de GLI1 en células HEPM estimuladas con Shh (*American Type Culture Collection*, Colección Americana de Cultivos Tipo Manassas, VA, EE.UU.), de manera similar a los métodos descritos por otros. Véase la patente estadounidense 6.613.798. Para este trabajo se midió la transcripción de GLI1 en células HEPM usando un ensayo Quantigene específico para GLI1 (Panomics Inc., Freemont, CA, EE.UU.) en lugar de métodos basados en PCR.

Todos los compuestos a modo de ejemplo demostraron antagonismo de Smoothened humana con CI_{50} de 1 μ M o menos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 5 A, B, C y D se seleccionan independientemente de CH o N, siempre que al menos uno pero no más de dos de A, B, C y D sea N,

Cy¹ es fenilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -R^cOC(=O)NR^aR^b, -R^cOH, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -R^b(R^a)C(=O)R^c, -R^bN(R^a)C(=O)OR^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c;

15 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -C(=O)OR^a, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c, siempre que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ no sea H;

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

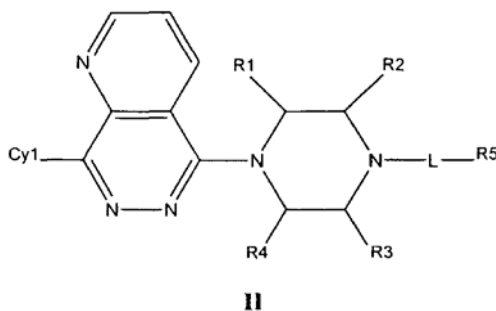
m es 1 ó 2;

L es -C(=O)- o -S(=O)_m-;

20 R⁵ es -NR^aR^b o Cy²;

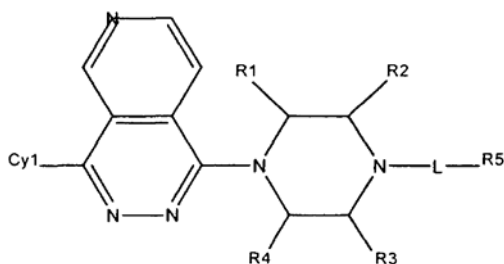
25 Cy² es un anillo monocíclico de 6 miembros parcial o totalmente saturado o insaturado formado por átomos de carbono que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos, estando el anillo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -C(=O)OR^c, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c.

2. Compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula II



o una sal farmacéuticamente del mismo.

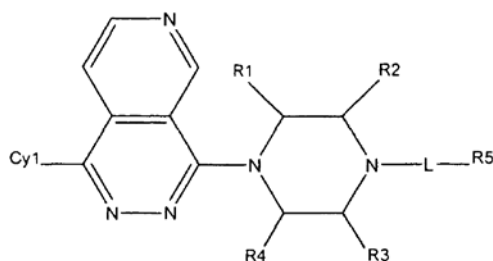
- 30 3. Compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula III



III

o una sal farmacéuticamente del mismo.

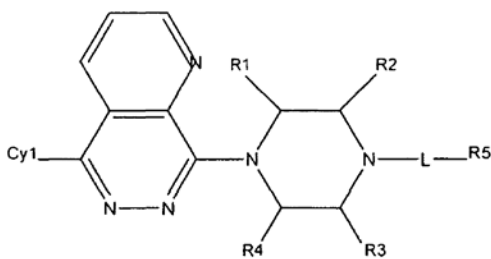
4. Compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula IV



IV

o una sal farmacéuticamente del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula V



V

o una sal farmacéuticamente del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy¹ es fenilo no sustituido.
7. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy¹ es fenilo sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -R^cOC(=O)NR^aR^b, -R^cOH, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -R^bN(R^a)C(=O)R^c y -R^bN(R^a)C(=O)OR^c.
8. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, siempre que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ no sea H.
9. Compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³ son cada uno H y R⁴ es alquilo C₁₋₆.
10. Compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ is metilo.

11. Compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 y R^3 son cada uno H, y R^2 y R^4 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} .
12. Compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 y R^4 son cada uno metilo.
- 5 13. Compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , R^3 y R^4 son cada uno H y R^2 es alquilo C_{1-6} .
14. Compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , R^2 y R^4 son cada uno H y R^3 es alquilo C_{1-6} .
- 10 15. Compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 , R^3 y R^4 son cada uno H y R^1 es alquilo C_{1-6} .
16. Compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 y R^3 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , y R^2 y R^4 son cada uno H.
17. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es $-C(=O)-$.
- 15 18. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es $-S(=O)_2-$.
19. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es $-S(=O)-$.
- 20 20. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es Cy^2 .
21. Compuesto según la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^2 es fenilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , alquinilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-C(=O)OR^c$, $-R^cOH$, $-OR^c$, $-NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$, $-S(=O)_mNR^aR^b$ y $S(=O)_mR^c$.
- 25 22. Compuesto según la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^2 es fenilo no sustituido.
23. Compuesto según la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^2 es ciclohexilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , alquinilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-C(=O)OR^c$, $-R^cOH$, $-OR^c$, $-NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$, $-S(=O)_mNR^aR^b$ y $S(=O)_mR^c$.
- 30 24. Compuesto según la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^2 es piperidilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , alquinilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-C(=O)OR^c$, $-R^cOH$, $-OR^c$, $-NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$, $-S(=O)_mNR^aR^b$ y $S(=O)_mR^c$.
- 35 25. Compuesto según la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el piperidilo no está sustituido.
- 40 26. Compuesto según la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^2 es morfolinilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , alquinilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-C(=O)OR^c$, $-R^cOH$, $-OR^c$, $-NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$, $-S(=O)_mNR^aR^b$ y $S(=O)_mR^c$.
- 45 27. Compuesto según la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^2 es tetrahidro-2H-piraniilo sustituido opcionalmente de manera independiente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , alquinilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-C(=O)OR^c$, $-R^cOH$, $-OR^c$, $-NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$, $-S(=O)_mNR^aR^b$ y $S(=O)_mR^c$.
- 50 28. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
(S)-(2-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,

- (S)-(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (S)-(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona,
 (S)-(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-2-metilpiperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona,
 Carbamato de (S)-(4-(4-(3-metil-4-(piperidin-1-carbonil)piperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilo,
 5 ((R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (R)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
 (R)-ciclohexil(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
 ((R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(ciclohexil)metanona,
 (R)-(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 10 (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 ((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)((R)-3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
 ((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)((R)-3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
 (R)-(3-metil-4-(4-fenilpirido[4,3-d]piridazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[4,3-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona,
 15 (S)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (S)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
 (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(morfolino)metanona,
 (R)-N,3-dimetil-N-fenil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxamida,
 (R)-(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona,
 20 (R)-N,N,3-trimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-carboxamida,
 (R)-(4,4-difluoropiperidin-1-il)(3-metil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
 (4,4-difluorociclohexil)((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
 (4,4-difluorociclohexil)((2R,5S)-2,5-dimetil-4-(1-fenilpirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)metanona,
 (S)-(4,4-difluoropiperidin-1-il)(2-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)-
 25 metanona,
 (4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilcarbamato
 de (S)-metilo,
 (S)-N-((4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metil)-
 acetamida,
 30 Carbamato de
 (S)-(4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)fenil)metilo,
 (R)-(4,4-difluorociclohexil)(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)-
 metanona,
 (R)-(3-metil-4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 35 (R)-4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzonitrilo,
 (R)-4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzonitrilo,
 (R)-4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)pirido[3,4-d]piridazin-1-il)benzamida,
 (R)-(4-(1-(4-fluorofenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (R)-(4-(1-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[3,4-d]piridazin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,

- (S)-(2-metil-4-(5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (R)-(3-metil-4-(5-fenilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (R)-(3-metil-4-(8-fenilpirido[3,2-d]piridazin-5-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (R)-(4-(5-(4-(hidroximetil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 5 ((R)-4-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (R)-(3-metil-4-(5-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (R)-4-(8-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-5-il)benzonitrilo, y
 (R)-(3-metil-4-(8-(4-(trifluorometil)fenil)pirido[3,2-d]piridazin-5-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 29. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 ó 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
30. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer o angiogénesis, o para su uso en la reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto.
- 15 31. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar cáncer o angiogénesis, o para reducir el flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto.
32. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 30 ó 31, en el que el cáncer es cáncer de páncreas, carcinoma basocelular, meduloblastoma, síndrome de Gorlin, cáncer de próstata o carcinoma de pulmón.