

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 117**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2009 E 09765500 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2285811**

54 Título: **Derivados de 3-(3-pirimidin-2-il-bencil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazina como inhibidores de metquinasa**

30 Prioridad:

18.06.2008 DE 102008028905

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.04.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;
SCHADT, OLIVER;
STIEBER, FRANK y
BLAUKAT, ANDREE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 400 117 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

Derivados de 3-(3-pirimidin-2-il-bencil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazina como inhibidores de metquinasa

Antecedentes de la invención

5 El objeto fundamental de la invención es encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para producir medicamentos.

10 La presente invención hace referencia a compuestos y al uso de compuestos en los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de quinasas, principalmente las tirosina quinasas y/o las serina/treonina quinasas, desempeñan un papel, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades inducidas por las quinasas. La presente invención hace referencia, principalmente, a compuestos y al uso de compuestos en los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de Met-quinasa desempeñan un papel.

15 Uno de los mecanismos principales mediante el cual se produce la regulación celular, es por medio de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana que, a su vez, modulan las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de las proteínas representa un proceso mediante el cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, de lo cual se obtiene como resultado, finalmente, una respuesta de las células. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y se solapan a menudo, tal como se infiere de la presencia de muchas proteína-quinasa como también de fosfatasa. La fosforilación de proteínas aparece principalmente en los residuos de serina, treonina o tirosina y, por este motivo, las proteína-quinasa se han clasificado según la especificidad de su sitio de fosforilación, es decir las serina/treonina quinasas y las tirosina quinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso en las células ampliamente difundido, y puesto que los fenotipos celulares se ven influidos en gran parte por la actividad de estas vías, se supone en la actualidad que una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades debe atribuirse a la activación discrepante o a las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasas. En consecuencia, se ha otorgado gran importancia a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (véase artículo sinóptico: Weinstein-Oppenheim et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

20 El papel de la tirosina quinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente del HGF (hepatocyte growth factor, 'factor de crecimiento de hepatocitos') es descrito por S. Berthou et al. en *Oncogene*, Vol. 23, No. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 descrito en dicha publicación, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente apropiado para combatir el cáncer. Otro inhibidor de la Met-quinasa para la terapia contra el cáncer es descrito por J.G. Christensen et al. en *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. Informan de otro inhibidor de la tirosina quinasa para combatir el cáncer H. Hov et al. en *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está dirigido contra el receptor de HGF c-Met. Además, en dicha publicación se informa de que HGF y Met contribuyen de modo considerable con el proceso maligno de diversas formas de cáncer como, por ejemplo, mieloma múltiple.

35 Por ello, resulta deseable la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina quinasas y/o serina/treonina-quinasa, principalmente de la Met-quinasa, y constituye un objeto de la presente invención.

40 Se halló que los compuestos según la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia.

45 En particular, la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a métodos para su uso para producir un medicamento para tratar enfermedades y dolencias inducidas por Met-quinasa tales como angiogénesis, cáncer, origen, crecimiento y proliferación del tumor, aterosclerosis, oftalmopatías, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización corooidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, cicatrización, rechazo de trasplantes, afecciones metabólicas y del sistema inmunitario, incluso enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y afecciones de los vasos sanguíneos, también inestabilidad y permeabilidad, y similares en mamíferos.

50 Los tumores sólidos, en especial los tumores de rápido crecimiento, pueden ser tratados con inhibidores de la Met-quinasa. Entre estos tumores sólidos se incluyen leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, gástrico, de laringe y pulmón, entre ellos adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas.

Los compuestos de la fórmula también pueden emplearse principalmente en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes contra el cáncer, y/o pueden utilizarse para restablecer la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias existentes contra el cáncer.

- 5 Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para el aislamiento y el estudio de la actividad o la expresión de la Met-quinasa. Además, son apropiados principalmente para su uso en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-quinasa.

10 Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan un efecto antiproliferativo in vivo en un modelo tumoral de xenoinjerto. Los compuestos según la invención se administran a un paciente que presenta un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo, para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con un trastorno linfoproliferativo, para inhibir el rechazo al trasplante, o el daño neurológico debido a la reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa en la presente patente, el término "tratamiento" se utiliza para referirse tanto a la prevención de enfermedades como también al tratamiento de las patologías preexistentes. La prevención de la proliferación se logra por medio de la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad manifiesta, por ejemplo, para prevenir el crecimiento de los tumores, para prevenir el crecimiento de metástasis, para disminuir la restenosis asociada con la cirugía cardiovascular, etc. De modo alternativo, los compuestos se utilizan para tratar enfermedades permanentes, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

20 El huésped, o paciente, puede ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

25 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en diversas concentraciones durante un tiempo suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba in vitro pueden utilizarse células cultivadas de una muestra de biopsia. A continuación, se incluyen las células viables que quedaron después del tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, del trastorno específico, del estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir sustancialmente la población celular no deseable en el tejido diana, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, de al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten esencialmente más células indeseables en el cuerpo.

35 Para identificar una vía de transferencia de señales y para detectar las interacciones entre las diferentes vías de transferencia de señales, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transferencia de señales pueden utilizarse compuestos interactivos para modular la señal (por ejemplo Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden ser utilizados como reactivos para el ensayo de vías de transferencia de señales dependientes de quinasas en modelos de animales y/o de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

45 La medición de la actividad de las quinasas es una técnica bien conocida por el experto en el arte. En la bibliografía se describen sistemas de ensayo genéricos para determinar la actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338), o de la proteína mielítica básica (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

50 Para identificar los inhibidores de quinasas se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayos. Por ejemplo, en los ensayos de proximidad con centelleo (*scintillation-proximity*) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) o en el ensayo de placa flash (*flashplate*) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es posible detectar una señal radioactiva o solamente es detectable una menor. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (*Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer*, HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son útiles como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos emplean fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-AC solamente enlaza el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable mediante quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

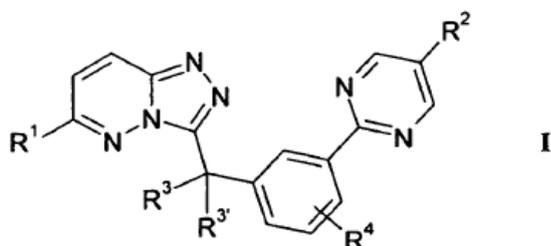
5 Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen las siguientes dolencias, pero no se limitan a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de distintas dolencias en las que se presenta proliferación y/o migración de las células de la musculatura lisa, y/o células inflamatorias a la capa íntima de un vaso, que da como resultado un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas neoíntimas. Entre los trastornos vasculares oclusivos de trasplante de interés se incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de trasplante de vena, restenosis de injerto protésico perianastomótico, restenosis después de angioplastia o colocación del stent, y similares.

Estado de la técnica

10 Otros derivados de triazolo-piridazina se describen como inhibidores de Met-quinasa en WO 2007/064797, WO 2007/075567, WO 2007/138472, WO 2008/008539, WO 2008/051805.

Resumen de la invención

La invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



15 donde

R¹ significa Ar, Het o A,

R² significa O[C(R⁵)₂]_nOR⁵, Het, -[C(R⁵)₂]_nHet o O[C(R⁵)₂]_nHet,

R³, R^{3'} significan respectivamente, independientemente entre sí, H, F o A, juntos también alquilos con 2-5 átomos de C,

20 R⁴ significa H, A o Hal,

R⁵ significa H o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, y/o donde uno o dos grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, NH, S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

25 Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, SR⁵, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, SO₂N(R⁵)₂ y/o S(O)_mA,

30 Het significa un heterociclo mono-, bi- o tri-cíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, SR⁵, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, SO₂N(R⁵)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, [C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, [C(R⁵)₂]_nHet¹, O[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, O[C(R⁵)₂]_nHet¹, NHCOA, NHCON(R⁵)₂, NHCOO[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, NHCOO[C(R⁵)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, NHCONH[C(R⁵)₂]_nHet¹, OCONH[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, OCONH[C(R⁵)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het¹ significa un heterociclo monocíclico, saturado, con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar mono- o bi-sustituido con A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

35 Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 1, 2, 3 o 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 Por compuestos de la fórmula I también se entienden los hidratos y solvatos de estos compuestos. También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de disolventes inertes a los compuestos, las cuales se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

10 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano, la cual se busca o se pretende, por ejemplo, por un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad con efecto terapéutico" significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia:

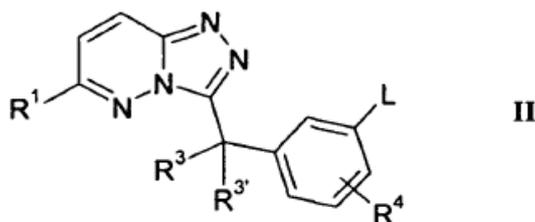
15 mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

La denominación "cantidad con efecto terapéutico" también abarca las cantidades que incrementan la función fisiológica normal.

20 También son objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diaestereoisómeros, por ejemplo, en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera particularmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

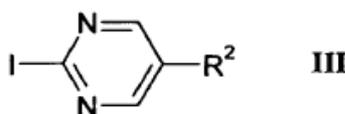
25 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde R¹, R³, R^{3'} y R⁴ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

L significa un residuo de ácido bórico o de éster de ácido bórico,

con un compuesto de la fórmula III



30

donde R² tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

o

b) se intercambia un residuo R² por otro residuo R² reemplazando un átomo de halógeno por un residuo de amino, alcoxilo o arilo, convirtiendo una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

Previa y posteriormente, los residuos R^1 , R^2 , R^3 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente algo diferente.

5 A significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, también de manera preferente, por ejemplo, trifluorometilo.

10 A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Alquilo cíclico (cicloalquilo) significa, de manera preferente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R^1 significa de modo particularmente preferente tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo,

en cuyo caso los residuos también pueden estar mono-, bi o tri-sustituidos con Hal, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ y/o A,

15 o

fenilo mono-, bi o tri-sustituido con Hal y/o CN o

A.

R^2 significa preferentemente $O[C(R^5)_2]_nOR^5$, Het, $-[C(R^5)_2]_nHet$ o $O[C(R^5)_2]_nHet$.

R^4 significa preferentemente H.

20 Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, de manera más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromfenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4- dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromfenilo, 2,5-difluor-4-bromfenilo, 3-brom-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenil o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa de modo particularmente preferido fenilo no sustituido o mono-, bi- o tri-sustituido con Hal y/o CN.

35 Het significa, a pesar de otras sustituciones, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además de manera preferente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además resulta preferente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

50 A pesar de otras sustituciones, Het también puede significar entonces 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-,

- 5 -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolino, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazinilo, de manera más preferente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)-fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también resulta preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazolilo.
- 10 Het significa de modo particularmente preferido un heterociclo monocíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con A, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ y/o $[C(R^5)_2]_nHet^1$.
- 15 Het significa de modo muy preferido piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bi-sustituidos con A, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ y/o $[C(R^5)_2]_nHet^1$.
- Het¹ significa preferentemente piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con =O y/o A.
- Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, de modo particularmente preferente F o Cl.
- 20 Para toda la invención es válido que todos los residuos que aparecen varias veces pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.
- 25 De conformidad con esto, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferentes indicados previamente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a lj, las cuales corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, aunque en donde
- en la R² significa $O[C(R^5)_2]_nOR^5$, Het, $-[C(R^5)_2]_nHet$ o $O[C(R^5)_2]_nHet$;
- en lb Ar significa fenilo mono-, bi- o tri-sustituido con Hal y/o CN;
- en lc A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-6 átomos de C;
- 30 en ld R⁴ significa H;
- en le R¹ significa tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo,
- en cuyo caso los residuos también pueden estar mono-, bi- o tri-sustituidos con Hal, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ y/o A, o fenilo mono-, bi- o tri-sustituido con Hal y/o CN, o
- 35 A;
- en lf Het significa un heterociclo monocíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con A, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ y/o $[C(R^5)_2]_nHet^1$;
- 40 en lg Het significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bi-sustituidos con A, $[C(R^5)_2]_nOR^5$ y/o $[C(R^5)_2]_nHet^1$;
- en lh Het¹ significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bi-sustituidos con =O y/o A;
- en li R¹ significa Ar, Het o A,
- R² significa $O[C(R^5)_2]_nOR^5$, Het, $-[C(R^5)_2]_nHet$ o $O[C(R^5)_2]_nHet$,

R³, R^{3'} significan respectivamente, independientemente entre sí, H, F o A, juntos también alquileo con 2-5 átomos de C,

R⁴ significa H,

R⁵ significa H o A,

5 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

Ar significa fenilo mono-, bi- o tri-sustituido con Hal y/o CN,

Het significa un heterociclo monocíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con A, [C(R⁵)₂]_nOR⁵ y/o [C(R³)₂]_nHet¹,

10 Het¹ significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bi-sustituidos con =O y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 1, 2, 3 o 4;

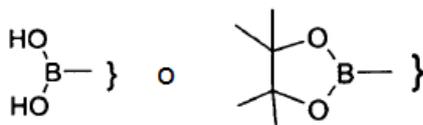
así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

20 Pueden obtenerse compuestos de la fórmula I preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. La reacción se efectúa en condiciones tal como las conoce el experto en la materia para una reacción Suzuki.

25 Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos en general. Pero si son nuevos, se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos per se.

En los compuestos de la fórmula II, L significa preferentemente



30 La reacción se lleva a cabo en condiciones estándar de un acoplamiento de Suzuki. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, en especial entre aproximadamente 60° Y aproximadamente 90°.

35 Como disolventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los disolventes mencionados. Particularmente, resultan preferentes etanol, tolueno, dimetoxietano.

También pueden obtenerse compuestos de la fórmula I preferentemente intercambiando un residuo R² por otro residuo R². Preferentemente se intercambia un átomo de halógeno por un residuo de amino, alcoxilo o arilo. La reacción se efectúa, de manera preferente, en las condiciones de un acoplamiento de Suzuki.

- 5 También es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, transformando un residuo R² en otro residuo R², por ejemplo reduciendo grupos nitro (por ejemplo, por hidrogenación en níquel Raney o Pd-carbón en un disolvente inerte como metanol o etanol) a grupos amino.

Además, pueden acilarse grupos amino libres de manera usual con un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse con un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, convenientemente en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y +30°.

- 10 Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, principalmente hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

- 15 Los materiales de partida preferentes para la solvólisis e hidrogenólisis son aquellos que en lugar de uno o varios grupos libres amino y/o hidroxilo contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes, preferentemente aquellos que en lugar de un átomo de H que está enlazado con un átomo de N, tienen un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero en lugar de un grupo NH₂ contienen un grupo NHR' (donde R' significa un grupo de protección de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

También resultan preferentes materiales de partida que, en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, llevan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I pero que, en lugar de un grupo hidroxifenilo, contienen un grupo R"O-fenilo (en donde R" significa un grupo protector de hidroxilo).

- 20 También es posible que varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos -idénticos o diferentes- estén presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores existentes difieren entre sí, en muchos casos pueden disociarse de forma selectiva.

- 25 La expresión "grupo protector amino" se conoce en general y hace referencia a grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otros sitios de la molécula. Los grupos típicos son principalmente grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, no son cruciales su tipo y tamaño; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento.
- 30 Incluye grupos acilo, derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como principalmente grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanoilo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloretoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralquilocarbonilo como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-
- 35 metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

- 40 La expresión "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en general y hace referencia a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos antes mencionados, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de C, principalmente 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, ter-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, ter.-butilo y acetilo, en cuyo caso se prefiere, particularmente, el bencilo y el ter.-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se prefieren protegidos en forma de sus ésteres ter.-butílicos (por ejemplo, Asp(OBut))
- 45

- 50 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra, dependiendo del grupo protector utilizado, por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluensulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Los disolventes inertes adecuados son, con preferencia, ácidos carboxílicos, por ejemplo, orgánicos, como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. También son adecuadas las mezclas de los disolventes antes mencionados. Se usa TFA, con
- 55 preferencia, en exceso sin adición de otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza, con preferencia, en forma de una

mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la relación 9: 1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentran ventajosamente entre alrededor de 0 y alrededor de 50°, con preferencia se opera entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

5 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden disociarse preferentemente, por ejemplo, con TFA en diclorometano o con HCl de aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC puede disociarse con una solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina al 5 - 50%, aproximadamente, en DMF a 15-30°.

10 El grupo tritilo se emplea para la protección de los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. La disociación se realiza según el producto final deseado con TFA / 10% de tiofenol, y el grupo tritilo se separa de todos los aminoácidos mencionados; al emplear TFA / anisol o TFA / tioanisol, sólo se separa el grupo tritilo de His, Asn y Gln; por el contrario, permanece en la cadena lateral de Cys.

El grupo pbf (pentametilbenzofurano) se emplea para la protección de Arg. La disociación se realiza, por ejemplo, con TFA en diclorometano.

15 Los grupos protectores que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble como paladio, de manera ventajosa sobre un soporte como carbón). En este caso, los disolventes apropiados son aquéllos indicados con anterioridad, principalmente, por ejemplo alcoholes como metanol o etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bares, de manera preferente a 20-30° y 1-10 bares. Una hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5 - 10% en metanol o con formiato de amonio (en vez de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

25 Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se incluyen aquí. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a esto, entre las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se incluyen las siguientes:

30 acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múxico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, yoduro, isetonato, isobutirato,

35 lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidro-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa una limitación.

40 Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación. Entre las sales antes mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables, se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así

45 como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina,

resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar una limitación.

5 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C₁-C₄)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención, solubles tanto en agua como también en aceite.

10 Entre las sales farmacéuticas preferentes mencionadas con anterioridad, se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación.

De modo particular se prefieren clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

15 Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

20 Tal como se ha mencionado, las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Son metales preferentes sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

25 Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se produce la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden, por lo demás, a sus respectivas formas ácidas libres.

30 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticamente aceptables, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclóhidrato, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación.

35 En cuanto a lo dicho anteriormente, se ve que, por la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, principalmente cuando esta forma salina confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se hubiera utilizado con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

40 También son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o coadyuvantes.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó con anterioridad, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un método conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, juntando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por vía oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración por vía oral en forma de un

comprimido o cápsula, el componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de similar manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se ha descrito con anterioridad y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingestión de la cápsula.

Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en comprimidos. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se ha descrito con anterioridad, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla pulverulenta por una máquina para hacer comprimidos, en cuyo caso se generan grumos moldeados de manera no homogénea que se parten en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en comprimidos sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosis para la administración por vía oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse así, de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y

vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos de la fórmula I así como las sales de los mismos también pueden ser suministrados utilizando los anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspirtamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con
10 residuos de palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede suministrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración por vía tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

20 Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. Al formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación por vía tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, principalmente un disolvente acuoso.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación por vía tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación por vía rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por vía nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufidores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por vía vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

40 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por vía parenteral se incluyen las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas y viales
45 sellados, y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

50 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados con anterioridad, pueden contener otros productos habituales en el campo especializado respecto de cada tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración por vía oral pueden contener saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia es determinada por el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, de manera habitual, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería habitualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o, habitualmente, en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados con anterioridad.

Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de

- (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas (sachets) o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas individuales en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro principio medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

USO

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades inducidas por las tirosina quininas. Entre estas enfermedades se incluyen la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica (o angiogénesis) que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferentes para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas cancerígenas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. Asimismo queda comprendido el uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 según la invención y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que participa la angiogénesis.

Una enfermedad de este tipo, en la que participa la angiogénesis, es una oftalmopatía, como la vascularización retiniana, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares. El uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, también entra dentro del alcance de la presente invención. Entre este tipo de enfermedades inflamatorias se incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares. También está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por las tirosina quininas o una dolencia inducida por las tirosina quininas en un mamífero, en cuyo caso en este método se administra a un mamífero enfermo que requiere de este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad, y puede ser determinada por el especialista sin gran esfuerzo. La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una vascularización retiniana.

El uso para el tratamiento o la prevención de oftalmopatías como retinopatía diabética y degeneración macular asociada a la edad también son un componente de esta invención. El uso para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de osteopatías del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, entra asimismo dentro del alcance de la presente invención. La expresión "enfermedades o dolencias inducidas por las tirosina quinasa" hace referencia a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosina quinasa. Las tirosina quinasa participan, directa o indirectamente, en las vías de transducción de señales de diversas actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migración, así como la diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con la actividad de las tirosina quinasa, se incluyen la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse a pacientes para el tratamiento del cáncer, principalmente de tumores de rápido crecimiento. Particularmente, es preferente el uso para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades donde la enfermedad es un tumor sólido.

El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de tumores de pulmón, del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, de esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de la laringe.

Además, el tumor sólido también se selecciona, preferentemente, del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además, es preferente su uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Los compuestos de la fórmula I revelados pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluidos anticancerígenos. Tal como se usa aquí, el término "anticancerígeno" hace referencia a todo agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito del tratamiento del cáncer.

El tratamiento anticancerígeno aquí definido puede aplicarse como única terapia o puede comprender, adicionalmente al compuesto de la invención, una operación o radioterapia o quimioterapia convencionales. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos / agentes antineoplásicos / agentes que dañan el ADN y sus combinaciones, tal como se usan en oncología médica, como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo, ácido all-transretinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan hacia abajo el receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerígenas (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteínasa, como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento; por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina / treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de las tirosina quinasa de la familia EGFR, como

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento provenientes de las plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

- 5 (v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los revelados en las solicitudes internacionales de patentes publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina);
- 10 (vi) agentes que dañan los vasos como combretastatina A4 y los compuestos revelados en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido; por ejemplo, aquellas que están dirigidas contra las dianas detalladas anteriormente, como ISIS 2503, un anti-ras-antisentido;
- 15 (viii) preparaciones de terapia genética, incluidas por ejemplo preparaciones para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2, preparaciones de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a gen) que utilizan la citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, así como preparaciones para elevar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, como la terapia génica de resistencia a multifármacos; y
- 20 (ix) preparaciones para inmunoterapia, incluidas por ejemplo preparaciones ex vivo e in vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos, preparaciones para reducir la anergia de células T, preparaciones con el uso de células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, preparaciones que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y preparaciones que usan anticuerpos anti-idiotípicos.
- 25

Con preferencia, pero no exclusivamente, se combinan los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustin Procarbazina Altretamina Estramustinfosfato Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatin	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

(continuación)

Tabla 1.		
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantron Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10- hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales-Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timentacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) 06-Benzilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perillíco (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa- Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)

(continuación)

Tabla 1.		
Agonistas/antagonistas de TNF- alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronvax (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilostradiol Clotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltesterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiostriadiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes diferentes	SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (Agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) CS-100 (antagonista de gal3 GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen) Tasmilifeno (Antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengtida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnasa (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (Agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (Agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (Inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (Inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (Agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)

(continuación)

Tabla 1.		
	CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth)	Gemtuzumab (anticuerpos CD33- Wyeth Ayerst)
	Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	PG2 (intensificador de hematopoyesis, Pharmagenesis)
	CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo)
	AG-2037 (Inhibidor de GART,) Pfizer)	Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat)
	WX-Uk1 (inhibidor de activador de plasminogen, Willex)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma Millennium)	PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion)
	SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma)	Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)
	TLK-286 (Inhibidor de glutational S-transferasa, Telik)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
		Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH)
	PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis)	Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
	Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech)	Urocidina (Promotor de apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (Promotor de apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex)	

5 Un tratamiento conjunto de este tipo puede lograrse con ayuda con una dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos combinados emplean los compuestos según la invención.

Ensayos

10 Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos se probaron en los ensayos descritos a continuación, y se halló que presentan un efecto inhibidor de quinasas. Se conocen otros ensayos de la bibliografía y pueden ser fácilmente realizados por el experto en el arte (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549).

Medición de la actividad de la Met-quinasa

15 La Met-quinasa se expresa según indicaciones del fabricante (Met, activa, Upstate, No. de catálogo 14-526) para propósitos de la producción de proteínas en células de insectos (Sf21; S. frugiperda) y la subsiguiente purificación por cromatografía por afinidad como proteína humana recombinante "N-terminal 6His-tagged" en un vector de expresión de baculovirus.

20 Para la medición de la actividad de la quinasa, es posible recurrir a diversos sistemas de medición que se hallan a disposición. En un método de centelleo por proximidad (Scintillation-Proximity) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), el método FlashPlate o la prueba de enlace por filtrado, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido, como sustrato, con ATP marcado radiactivamente ³²P-ATP, ³³P-ATP). Al existir un compuesto inhibidor, no es detectable una señal radioactiva, o es detectable una reducida. Además, son útiles las tecnologías de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo

ES 2 400 117 T3

(HTR-FRET, por Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer), y de polarización por fluorescencia (FP) como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

5 Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-anticuerpo sólo se enlaza al sustrato fosforilado. Este enlace es detectable con un segundo anticuerpo conjugado a peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Método Flashplate (Met quinasa):

10 Como placas de ensayo pueden utilizarse placas de microtitulación Flashplate^R de 96 cavidades de la empresa Perkin Elmer (No. de catálogo SMP200). En la placa de ensayo se suministran con pipeta los componentes de la reacción descrita abajo. La Met-quinasa y el sustrato poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ³³P-ATP radiomarcado en presencia y ausencia de sustancias de ensayo en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detiene con 150 µl de una solución de EDTA de 60 mM. Tras incubación durante otros 30 min a temperatura ambiente, se filtran los sobrenadantes por succión y las cavidades se lavan tres veces cada una con 200 µl de solución de NaCl al 0,9%. La medición de la radiactividad ligada se realiza por medio de un medidor de centelleo (Topcount NXT, empresa Perkin-Elmer). Como valor pleno se usa la reacción de quinasa sin inhibidor. Éste deberá estar aproximadamente en el intervalo de 6000-9000 cpm. Como valor cero farmacológico se utiliza estauosporina en una concentración final de 0,1 µM. Una determinación de los valores de inhibición (IC₅₀) se realiza utilizando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de quinasa por cavidad:

30 µl de tampón de pH de ensayo

20 10 µl de sustancia a ensayar en tampón de pH de ensayo con 10 % de DMSO

10 µl de ATP (concentración final 1 µM frío, 0,35 µCi de ³³P-ATP)

50 µl de mezcla de Met quinasa/sustrato en tampón de pH de ensayo;

(10 ng de enzima/cavidad, 50 ng de pAGLT/cavidad)

Soluciones utilizadas:

25 - Tampón de pH del ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 mM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

30 1 mM de ditioneitol (DTT)

pH= 7,5 (a ajustar con hidróxido de sodio)

- Solución de detención:

60 mM de Titriplex III (EDTA)

- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

35 - Met Quinasa: Upstate, No. de catálogo 14-526, solución stock 1 mg/10 ml; actividad específica 954 U/mg;

- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma No. de catálogo P1152

Ensayos in vivo

ES 2 400 117 T3

- Proceso experimental: Al comenzar, los ratones hembra Balb/C (criador: Charles River Wiga) tenían 5 semanas de edad. Se aclimataron durante 7 días a nuestras condiciones de mantenimiento. Luego se inyectaron a cada ratón 4 millones de células de TPR-Met / NIH3T3 en 100 μ l de PBS (sin Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺) por vía subcutánea en el área de la pelvis. Al cabo de 5 días, se distribuyeron aleatoriamente los animales en 3 grupos, de modo que cada grupo de 9 ratones tuviera un volumen tumoral medio de 110 μ l (amplitud: 55 - 165). Al grupo control se administraron diariamente 100 μ l de vehículo (0,25% de metilcelulosa / 100 mM de tampón de pH de acetato, pH 5,5); a los grupos de tratamiento, se administraron diariamente 200 mg/kg de "A56" o bien de "A91" disueltos en el vehículo (volumen también de 100 μ l / animal) por sonda esofágica. Después de 9 días, los controles tenían un volumen medio de 1530 μ l y se terminó el ensayo.
- 5
- 10 Medición del volumen del tumor: Se midió el largo (L) y el ancho (A) con un pie de rey y se calculó el volumen tumoral según la fórmula $L \times A \times A / 2$.
- Condiciones de mantenimiento: de 4 o 5 animales por jaula, alimento con comida para ratones comercial (empresa Sniff).
- 15 Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "procesamiento usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta, según la constitución del producto final, a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.
- Espectrometría de masas (MS):
- 20 EI (ionización por impacto de electrones) M⁺
- FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺
- ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺
- APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (M+H)⁺.
- F.= punto de fusión [°C]
- 25 Métodos HPLC:
- Método A: Gradiente: 4,5 min/ Fl.: 3 ml/min 99:01 - 0:100
- Agua+0.1%(Vol.) de TFA: Acetonitrilo+0.1%(Vol.) de TFA
- 0.0 a 0.5 min: 99:01
- 0.5 a 3.5 min: 99:01---> 0:100
- 30 3.5 a 4.5 min: 0:100
- Columna: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6
- Longitud de onda: 220 nm
- Método B: Gradiente: 4.2 min/ flujo: 2 ml/min 99:01 - 0:100
- Agua + 0.1%(Vol.) de TFA : acetonitrilo + 0.1%(Vol.) de TFA
- 35 0.0 a 0.2 min: 99:01
- 0.2 a 3.8 min: 99:01---> 0:100
- 3.8 a 4.2 min: 0:100
- Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo,

Diámetro interior 3 mm

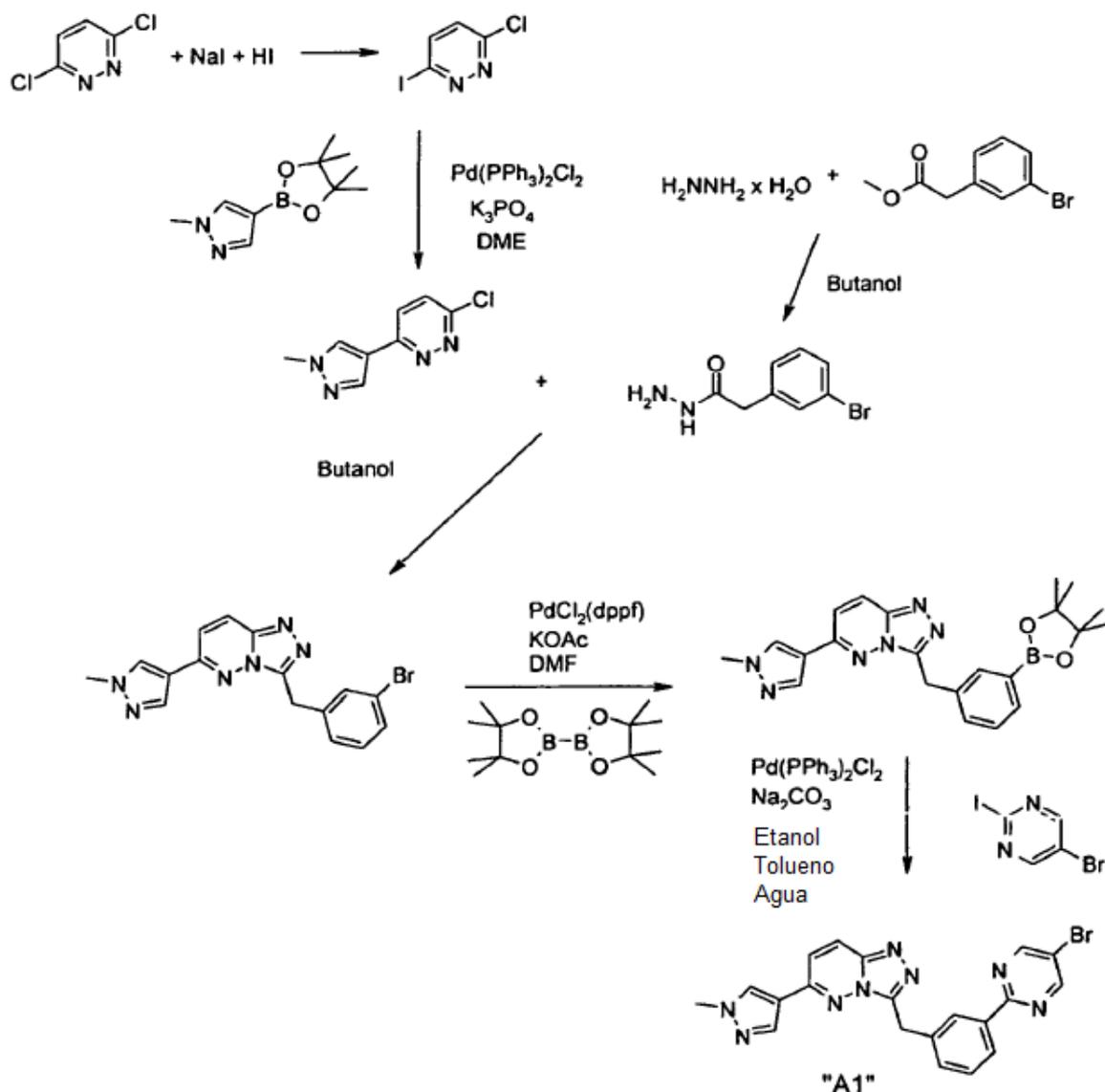
Longitud de onda: 220nm

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

3.8 bis 4.2 min: 0:100

5 Ejemplo 1 (comparación)

La preparación de 3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A1") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



- 1.1 A una mezcla de 5.0 l de agua y 11.3 l de ácido yodhídrico acuoso al 57% (75,2 mol) se vierten a temperatura ambiente en porciones 2,70 kg (18,0 mol) de yoduro de sodio. Luego se vierten a la solución mantenida a 20 °C en porciones 2,00 kg (13,4 mol) de 3,6-dicloropiridazina. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se combina con 10 l de éter ter-butilmético y 4 l de agua. La fase orgánica se separa, se lava con agua y solución acuosa de sulfito de sodio. La fase orgánica se concentra, se mezcla con heptano, el sólido obtenido se filtra por succión y se lava con heptano. El residuo se seca al vacío: 3-cloro-6-yodo-piridazina en forma de cristales aciculares incoloros; ESI 241.

5 1.2 Una solución de 815 g (3,39 mol) de 3-cloro-6-yodo-piridazina en 3,8 l de 1,2-dimetoxietano se mezcla con 705 g (3,39 mol) de éster pinacólico de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico y 1,44 kg de fosfato tripotásico trihidratado. La suspensión obtenida se calienta bajo nitrógeno y bajo agitación hasta 80 °C y se añaden 59,5 g (85 mmol) de cloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80 °C. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se añaden 9 l de agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 3-cloro-6-{1-metil-1H-pirazol-4-il}-piridazina en forma de cristales marrones; ESI 195.

10 1.3 Una solución de 11,5 g (50,0 mmol) de éster metílico del ácido 3-bromofenilacético en 35 ml de 1-butanol se mezcla con 4,86 ml (100 mmol) de hidróxido de hidrazinio y se calienta durante 90 minutos hasta ebullición. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con éter de petróleo y se seca al vacío: hidrazida del ácido (3-bromofenil) acético en forma de agujitas incoloras finas; ESI 229, 231.

15 1.4 Una suspensión de 3,89 g (20,0 mmol) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina y 4,58 g (20,0 mmol) de hidrazida del ácido (3-bromofenil)-acético en 40 ml de 1-butanol se calienta durante 18 horas a 130°C. La mezcla de reacción se enfría y se divide en acetato de etilo y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / éter ter-butilmetílico / metanol como eluyente: 3-(3-bromobencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales de color beige; ESI 369,371.

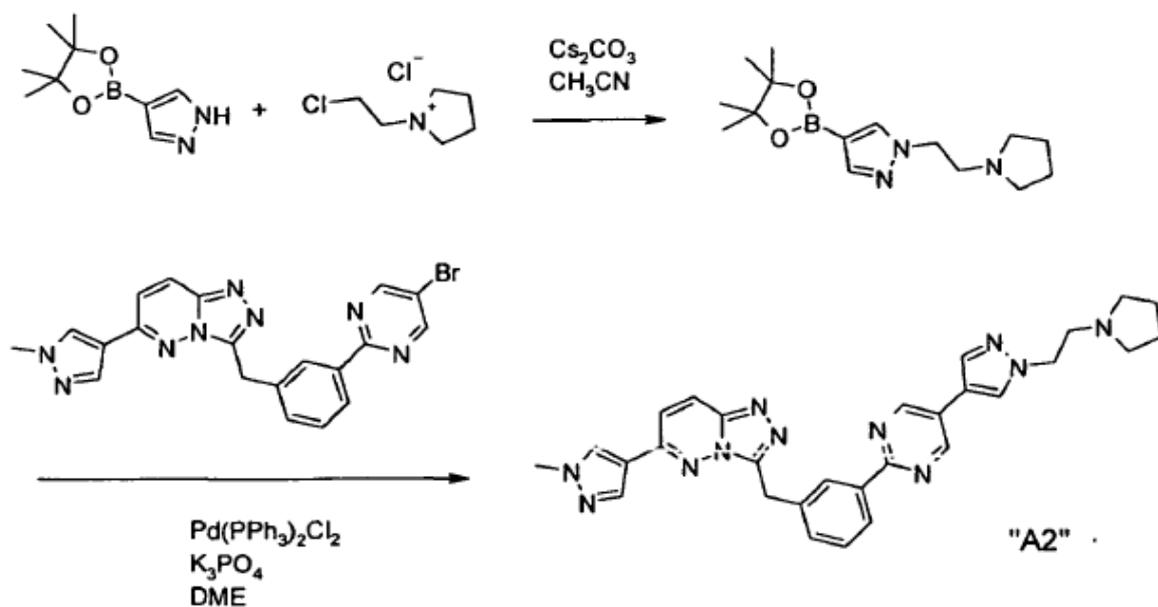
20 1.5 Una solución de 2,10 g (5,35 mmol) de 3-(3-bromobencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 1,77 g (6,95 mmol) de bis-(pinacolato)-diboro en 11 ml de DMF se mezcla con 1,57 mg (16,0 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno hasta 80 °C. Luego se añaden 118 mg (0,16 mmol) de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (II) y se agita durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se calienta con éter ter-butilmetílico, se deja enfriar y se filtra por succión y se lava con éter terbutilmetílico y se seca al vacío: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales grises; ESI 417.

30 1.6 Una suspensión de 1,14 g (2,74 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazina en 2,7 ml de tolueno y 5,4 ml de etanol se mezcla con una solución de 581 mg (5,48 mmol) de carbonato de sodio en 2,7 ml de agua y se calienta bajo nitrógeno a 80 °C. Luego se añaden 780 mg (2,74 mmol) de 5-bromo-2- yodopirimidina y 38,4 mg (0,06 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/diclorometano/metanol como eluyente: 3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A1") en forma de cristales incoloros; ESI 447/449;

35 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 3.93 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.23 (dt, J₁ = 7.4 Hz, J₂ = 1.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.06 (s, 2H).

Ejemplo 2

[0115] La preparación de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A2") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



- 2.1 Una solución de 10,0 g (50,5 mmol) de éster pinacólico del ácido pirazol-4-borónico en 100 ml de acetonitrilo se mezcla con 17,5 g (101 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina y 49,4 g (152 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión obtenida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra por succión y se lava con acetonitrilo. El filtrado se evapora y se divide en acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en forma de aceite de color anaranjado claro, que se cristaliza gradualmente;

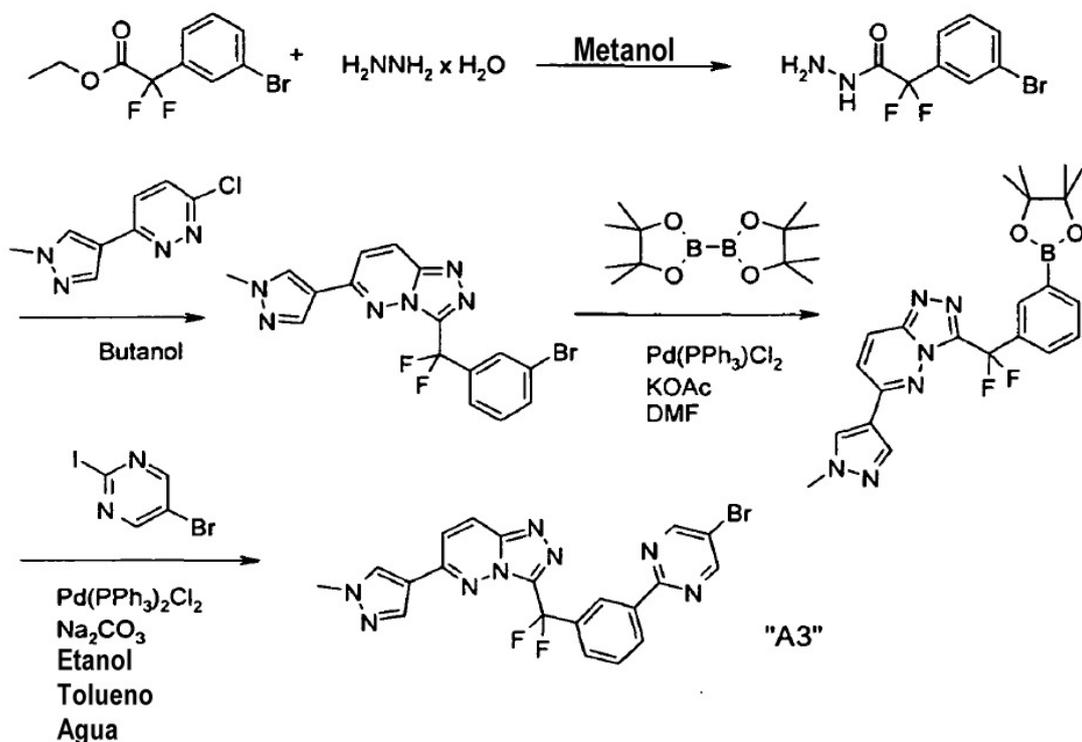
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

- 2.2 Una suspensión de 112 mg (0,25 mmol) de 3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, 100 mg (0,30 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 106 mg (0,50 mmol) de fosfato tripotásico trihidratado en 2 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo nitrógeno hasta 80 °C. Luego se añaden 14 mg (20 μmol) de cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio y una gota de trietilamina y se agita durante 6 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfría y se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A2") en forma de cristales incoloros; ESI 532;

- $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.67 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.48 (t, J=8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.50 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.12 (s, 2H).

Ejemplo 3 (comparación)

La preparación de 3-[[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluor-metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A3") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



3.1 Una solución de 15,0 g (50,5 mmol) de éster etílico del ácido (3-bromofenil)-difluoroacético (preparado de acuerdo con WO2007/014454) en 200 ml de metanol se mezcla con 12,3 ml (253 mmol) de hidróxido de hidrazino y se agita durante 10 minutos a 45 °C. La mezcla de reacción se evapora. El residuo se extrae en diclorometano y se filtra. El residuo se extrae en agua, se filtra, se lava con agua y se seca al vacío: hidrazida del ácido (3-bromofenil)-difluoroacético en forma de cristales amarillentos; ESI 265/267.

3.2 Una suspensión de 4,18 g (20,0 mmol) de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina y 5,46 g (20,0 mmol) de hidrazida del ácido (3-bromofenil)-difluoroacético en 87 ml de 1-butanol se calienta durante 18 horas a 30 °C. La mezcla de reacción se enfría y se agita durante 4 días a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra por succión y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 3-[(3-bromofenil)-difluorometil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4] triazol [4, 3-b] piridazina en forma de un sólido incoloro; ESI 405/407.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 3.95 (s, 3H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

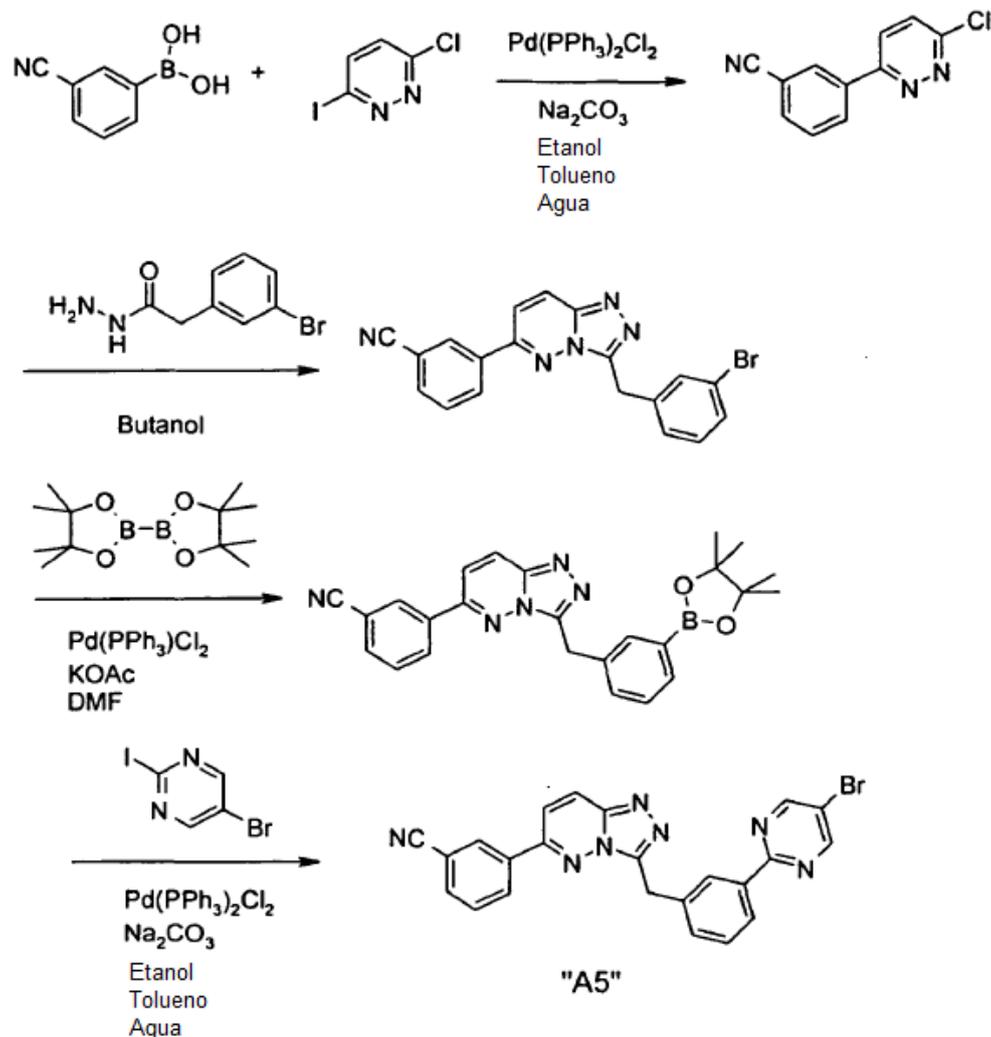
3.3 Una solución de 3,38 g (8,33 mmol) de 3-[(3-bromofenil)-difluorometil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 2,65 g (10,4 mmol) de bis(pinacolato)-diboro en 17 ml de DMF se mezcla con 2,45 g (25,0 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno a 80 °C. Luego se añaden 175 mg (0,25 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se agita durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se calienta con éter terbutilmetílico, se deja enfriar y se filtra por succión y se lava con éter ter-butilmetílico y se seca al vacío: 3-{difluoro-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales incoloros; ESI 453.

3.4 Una suspensión de 2,31 g (5,06 mmol) de 3-{difluoro-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4] triazol [4,3-b] piridazina en 5 ml de tolueno y 10 ml de etanol se mezcla con una solución de 1,07 g (10,1 mmol) de carbonato de sodio en 5 ml de agua y se calienta bajo nitrógeno a 80 °C. Luego se añaden 1,44 g (5,06 mmol) de 5-bromo-2-yodopirimidina y 71 mg (0,10 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se mezcla con agua y se filtra por succión. El residuo se extrae en etanol, se agita durante algunos minutos y se vuelve a filtrar por succión. El residuo se seca al vacío: 3-[[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluorometil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de polvo de color beige; ESI 483, 485;

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 3.92 (s, 3H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.46 (s, 2H), 8.47 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.80 (bs, 1H), 9.18 (s, 2H).

Ejemplo 5 (comparación)

La preparación de 3-{3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}-benzonitrilo ("A5") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

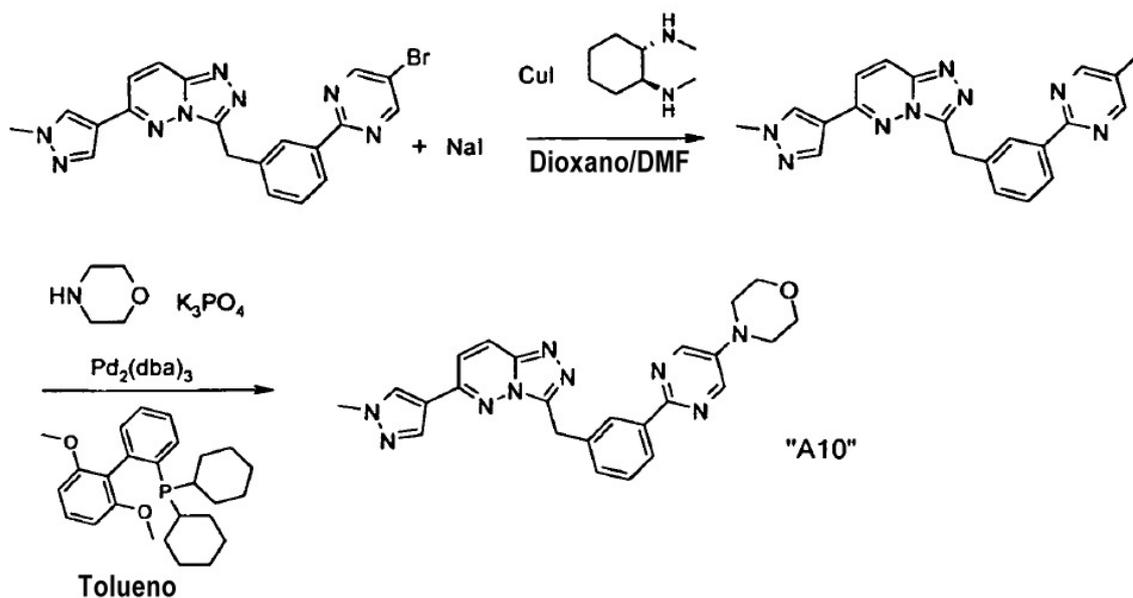


5.1 Una solución de 7,34 g (50,0 mmol) de ácido 3- cianobenborónico y 12,0 g (50,0 mmol) de 3-cloro-6-yodopiridazina en 100 ml de etanol y 50 ml de tolueno se mezcla con una solución de 10,6 g (100 mmol) de carbonato de sodio en 50 ml de agua y se calienta bajo nitrógeno a 80 °C. Luego se añaden 351 mg (0,50 mmol) de cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se filtra el precipitado producido por succión y se lava con agua. El residuo se recristaliza en 2-propanol: 3-(6-cloropiridazin-3-il)-benzonitrilo en forma de cristales marrones; ESI 216.

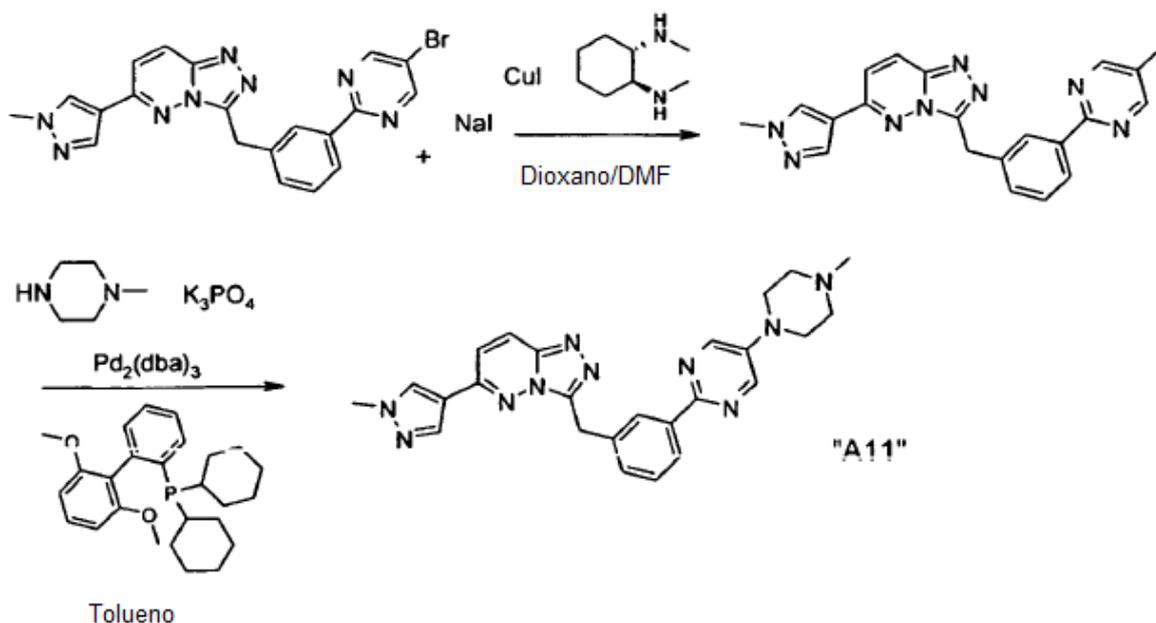
5.2 Una suspensión de 3,33 g (15,0 mmol) de 3-cloro-6-(3-cianfenil)-piridazina y 3,47 g (15,0 mmol) de hidrazida del ácido (3-bromofenil)-acético en 30 ml de 1-butanol se calienta durante 18 horas a 130 °C. La mezcla de reacción se enfría, se mezcla con acetato de etilo y agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava bien con agua y se seca al vacío: 3-[3-(3-bromobencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-benzonitrilo en forma de cristales marrones; ESI 390/392.

5.3 Se sigue como en la preparación de "A3".

Se obtiene 3-{3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}-benzonitrilo, ESI 468/470.

**Ejemplo 8a**

La preparación del compuesto 3-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A11") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



5

10

Una suspensión de 546 mg (1,22 mmol) de 3-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 366 mg (2,44 mmol) de yoduro de sodio en 6 ml de DMF se calienta bajo nitrógeno a 80 °C. Luego se añaden 26 mg (0,18 mmol) de trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina, 18,6 mg (0,100 mmol) de yoduro de cobre (I) y 6 ml de dioxano y la suspensión resultante se agita durante 18 horas bajo nitrógeno a una temperatura de 95 °C. La mezcla de reacción se divide en agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 3-[3-(5-yodopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales marrones; ESI 495.

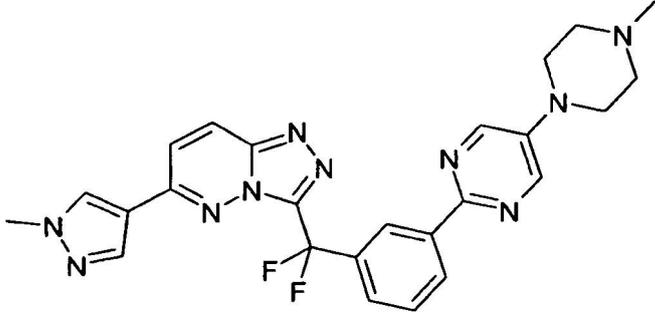
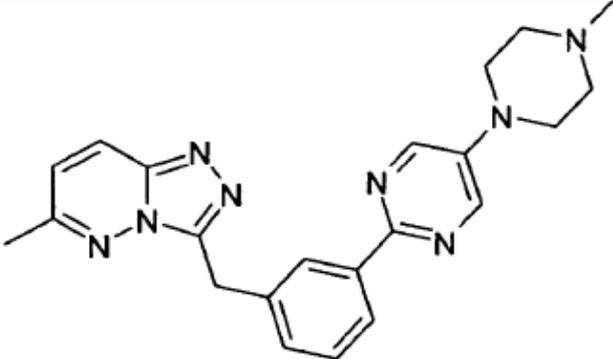
15

Una suspensión de 288 mg (0,582 mmol) de 3-[3-(5-yodopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en 1,5 ml de tolueno se calienta bajo nitrógeno a 110 °C y se enfría hasta

temperatura ambiente. Luego se añaden 178 mg (0,815 mmol) de fosfato tripotásico, 97 μ l (0,874 mmol) de 1-metilpiperazina, 19,7 mg (0,047 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 10,7 mmol (0,012 mmol) de tris (dibencilidenacetona)di-paladio y la suspensión resultante se agita durante 18 horas bajo nitrógeno a 110 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se mezcla con acetato de etilo. El precipitado obtenido se filtra por succión y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 3-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales de color beige; ESI 467;

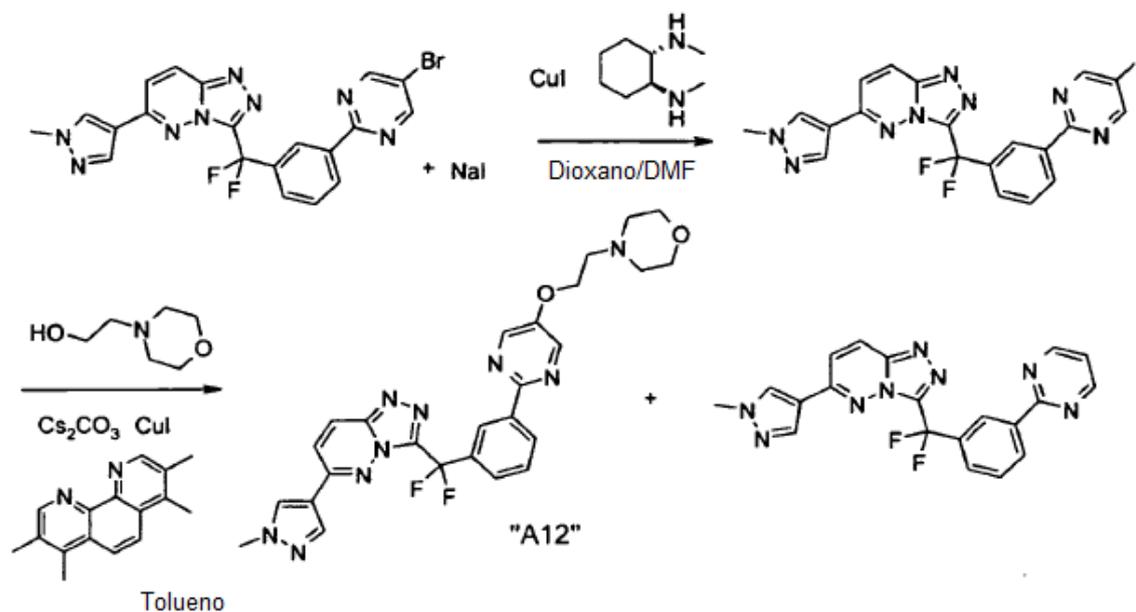
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2.31 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (s, 2H).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	
"A10"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-[3-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-bencil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	
"A16"		503
	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 2.30 (s, 3H), 2.56 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 2H) 8.69 (bs, 1H)	
"A17"		401

Ejemplo 9

La preparación de 3-(difluoro-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A12") y 3-(difluoro-(3-pirimidin-2-il-fenil)-metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

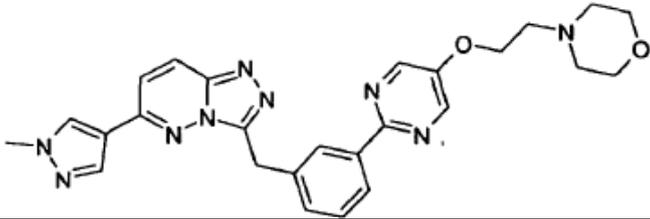
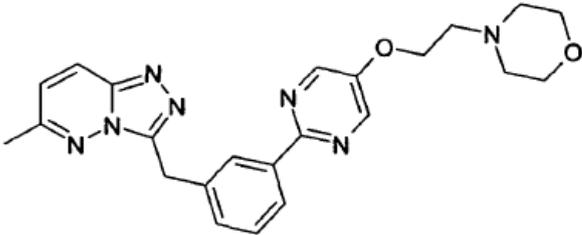
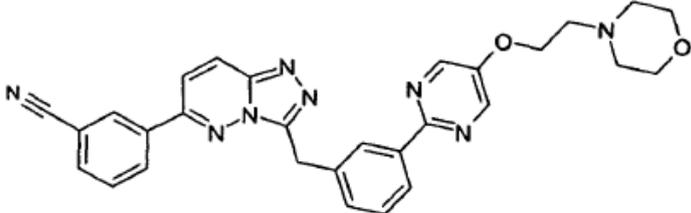


5 A una suspensión mantenida bajo argón de 700 mg (1,41 mmol) de 3-[[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]difluorometil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 449 mg (2,93 mmol) de yoduro de sodio en 3 ml de dioxano se añaden 20 mg (0,105 mmol) de yoduro de cobre (I) y 25 μ l (0,16 mmol) de trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina y la mezcla se agita durante 18 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se combina con agua y el precipitado obtenido se filtra por succión. El residuo se agita con acetonitrilo, se filtra por succión y el residuo se seca al vacío: 3-{difluoro-[3-(5-yodopirimidin-2-il)-fenil]-metil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales de color beige; ESI 531.

10 Una suspensión mantenida bajo argón de 593 mg (1,12 mmol) de 3-{difluoro-[3-(5-yodopirimidin-2-il)-fenil]metil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, 547 mg (1,68 mmol) de carbonato de cesio, 21,3 mg (0,11 mmol) de yoduro de cobre (I) y 53 mg (0,22 mmol) de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina en 4 ml de tolueno se mezcla con 207 μ l (1,68 mmol) de 2-morfolinoetanol y se agita durante 18 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se combina con agua y diclorometano y se filtra sobre tierra de diatomeas por succión. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se obtienen dos productos:

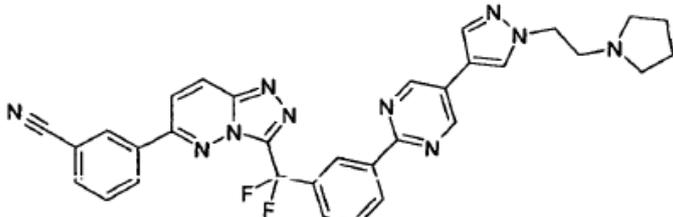
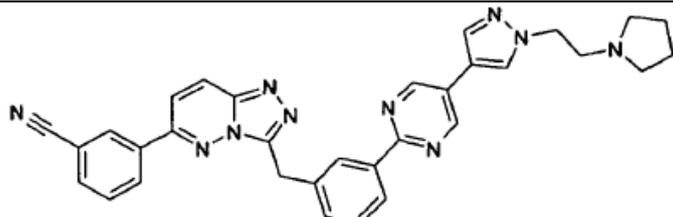
20 3-(difluoro-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, en forma de cristales incoloros; ESI 534; 1 H-NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2.50 (m, 4H), 2.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.34 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.73 (bs, 1H) y 3-{difluoro-[3-(5-pirimidin-2-il)-fenil]-metil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales incoloros; ESI 406; 1 H-NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 3.90 (s, 3H), 7.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.96 (d, J = 4.7 Hz, 2H). La bibliografía sobre esto: R. A. Altman et al., J. Org. Chem. 73, página 284 (2008).

25 De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

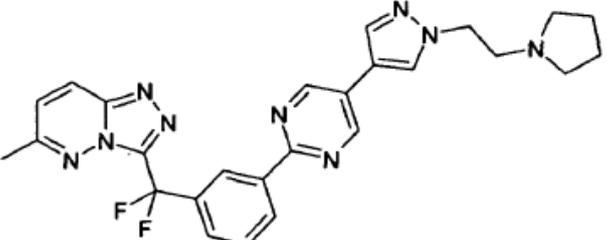
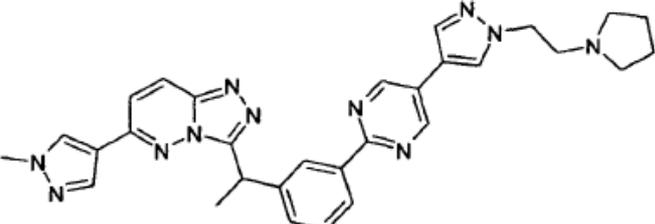
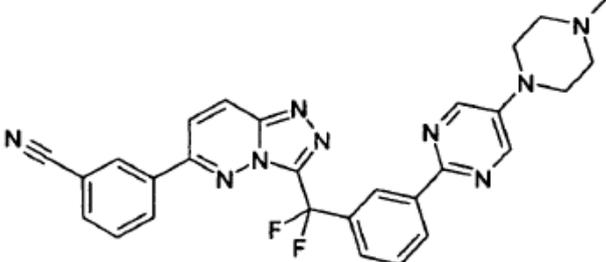
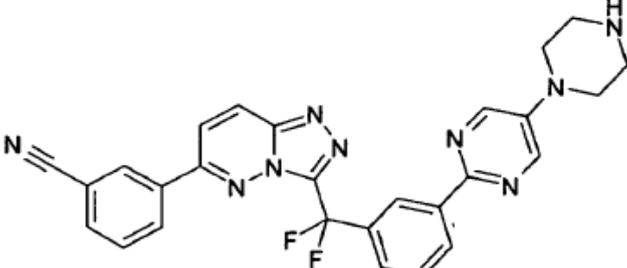
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A13"	
"A14"	
"A15"	

Ejemplo 11

De manera análoga a la preparación de "A7" se obtienen los siguientes compuestos

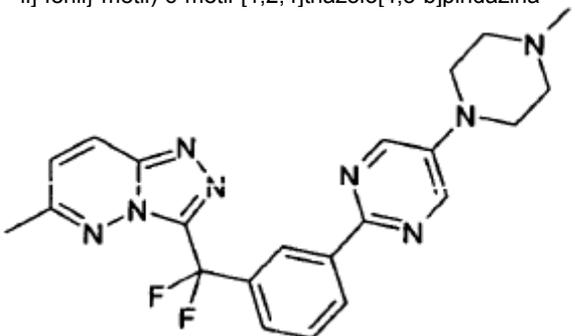
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	
"A19"	3-[3-[Difluoro-(3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-fenil)-metil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-benzonitrilo	589
		
"A20"	3-[3-(3-[5-[1-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-benzonitrilo	553
		
"A21"	3-[Difluoro-(3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-fenil)-metil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina, Trifluoracetato	502

(continuación)

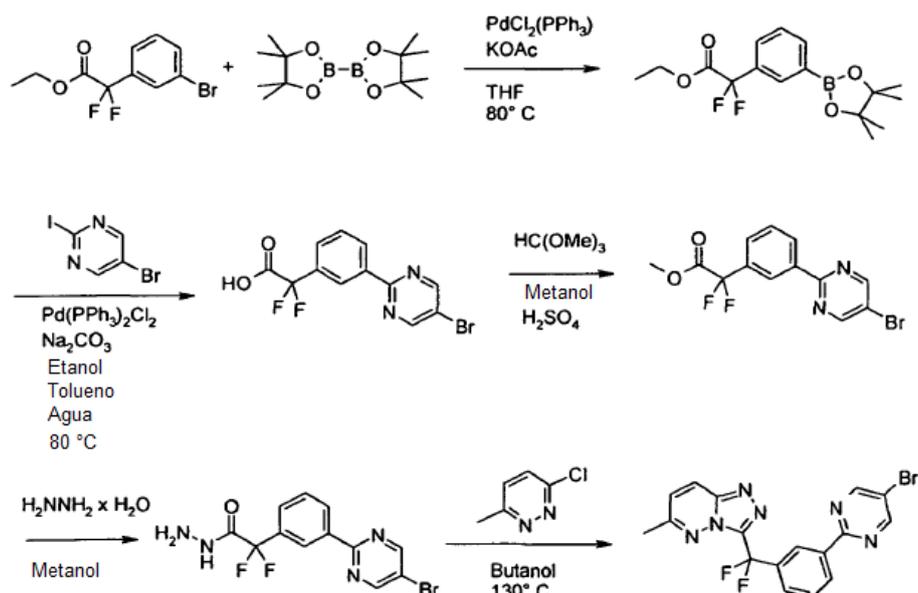
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	
		
"A22"	<p data-bbox="475 607 1114 685">6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina</p> 	546
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.69 (m, 4H), 1.90 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.54 (m, 4H), 2.91 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.96 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.50 (bs, 1H), 9.13 (s, 2H)		
"A23"	3-[3-(Difluoro-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-benzonitrilo	524
		
"A24"	<p data-bbox="443 1368 1086 1424">3-[3-(Difluoro-{3-[5-(piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-benzonitrilo</p> 	509/511
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 2.65 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 Hz (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.70 (bs, 1H)		

(continuación)

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	
"A25"	3-(Difluoro-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil]-metil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	437


Ejemplo 12 (comparación)

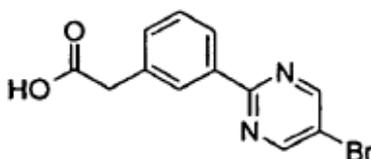
- 5 La preparación de 3-[[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluoro-metil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A27") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



1. Una solución mantenida bajo nitrógeno de 27,9 g (100 mmol) de éster etílico del ácido (3-bromofenil)difluoroacético (preparado según el documento WO2007/014454) y 31,7 g (125 mmol) de bis-(pinacolato)-diboro en 200 ml de THF se mezcla con 29,4 g (300 mmol) de acetato de potasio y se calienta hasta 80 °C. Luego se añaden 2,11 g (3,00 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se agita durante 42 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se combina con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: éster etílico del ácido difluoro-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-acético crudo (ESI 327) en forma de aceite marrón anaranjado, que se emplea en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

2. Una solución mantenida bajo nitrógeno de 54,7 g (aproximadamente 99 mmol) de éster etílico del ácido difluoro-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-acético en 100 ml de tolueno y 200 ml de etanol se mezcla con una solución de 21 g (198 mmol) de carbonato de sodio en 100 ml de agua y se calienta hasta 80 °C. Luego se añaden 33,8 g (119 mmol) de 5-bromo-2-yodopirimidina y 1,39 g (1,98 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 66 horas a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra y se divide entre THF y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se evapora y el residuo se agita con 2-propanol: ácido 3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluoroacético en forma de cristales de color beige; ESI 329/331.

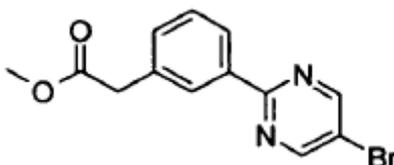
A partir de éster metílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético, preparado según J. Med. Chem. 50(6), 1101-115 (2007), se prepara de manera análoga:



Ácido 3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]acético (punto de fusión 211-213°C)

- 5 3. Una suspensión de 15.2 g (46.2 mmol) de ácido 3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluoroacético en 45 ml de metanol se mezcla con 15.2 ml de trimetilortoformiato y 1.8 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agita por 24 horas a 35° C. La mezcla de reacción se combina con agua. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: éster metílico del ácido [3-(5- bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluoroacético en forma de cristales de color beige; ESI 343/345.

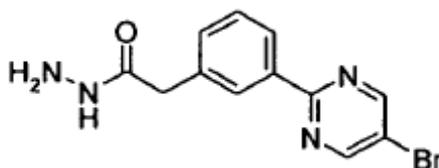
- 10 De manera análoga se prepara:



- 15 4. Una suspensión de 12.1 g (35.2 mmol) de éster metílico del ácido [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]difluoroacético en 140 ml de metanol se calienta a 45 °C y se añaden 8,57 ml (176 mmol) de hidróxido de hidrazinio. Primero se forma una solución transparente, luego nuevamente un precipitado. Después de agitar durante 18 horas a 45 °C, la mezcla de reacción se combina con agua, el precipitado se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: hidrazida de ácido [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluoroacético en forma de cristales amarronados; ESI 343, 345;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 4.58 (bs, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 10.4 (bs, 1H).

De manera análoga se prepara (temperatura de reacción 70°C):



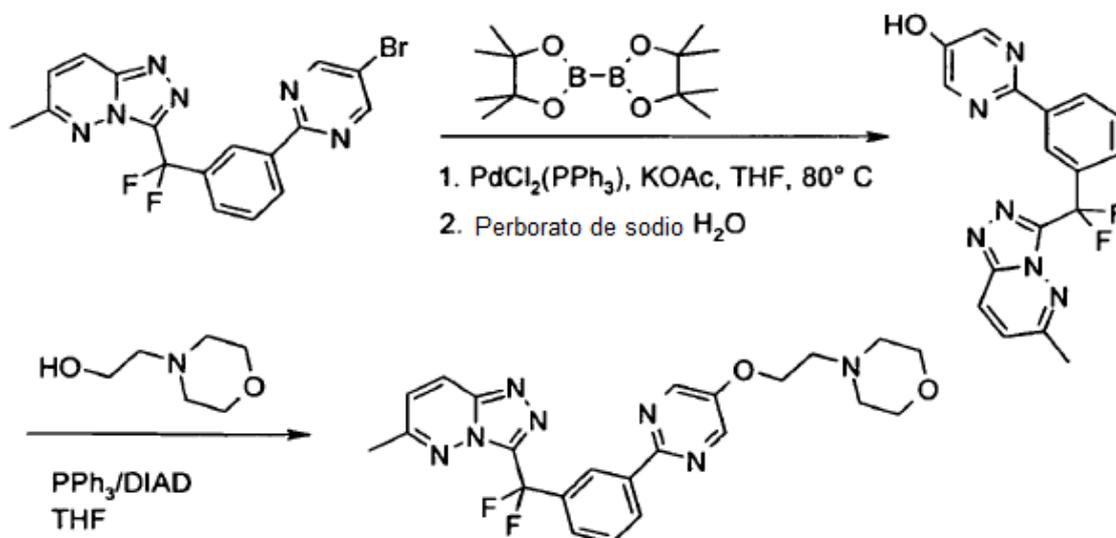
- 20 Hidrazida de ácido [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-acético; ESI 307/309; punto de fusión 229-231 °C.

- 25 5. Una solución de 900 mg (7,0 mmol) de 3-cloro-6-metilpiridazina y 2,40 g (7,00 mmol) de hidrazida de ácido [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluoroacético en 28 ml de 1-butanol se calienta durante 18 horas a 130 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con 2-propanol y se seca al vacío: 3-[[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluorometil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales grises; ESI 417/419;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2.64 (s, 3H), 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.76 (bs, 1H), 9.19 (s, 2H).

Ejemplo 13

- 30 La preparación de 3-(difluoro-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil]-metil}-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A28") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



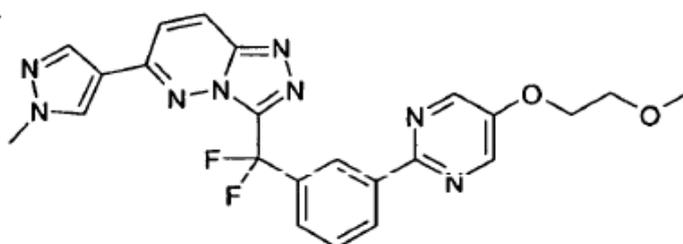
1. Una solución mantenida bajo nitrógeno de 1,17 g (2,81 mmol) de 3-{[3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-difluorometil}-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina y 892 mg (3,51 mmol) de bis-(pinacolato)-diboro en 6 ml de THF se mezcla con 827 mg (8,43 mmol) de acetato de potasio y se calienta a 80 °C. Luego se añaden 30 mg (0,056 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se lava con un poco de THF. El filtrado se mezcla con 10 ml de agua y 476 mg (3,09 mmol) de perborato de sodio tetrahidratado y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con HCl de 1 N y el THF se elimina al vacío. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío: 2-{3-[difluoro-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-fenil}-pirimidin-5-ol en forma de cristales marrones; ESI 355.

2. A una suspensión de 177 mg (0,50 mmol) de 2-{3-[difluoro-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-fenil}-pirimidin-5-ol, 80,4 μl (0,65 mmol) de 2- morfolinoetanol y 157 mg (0,60 mmol) de trifetilfosfina en 1 ml de THF se vierten lentamente gota a gota bajo agitación 119 μl (0,60 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La solución obtenida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 3- (difluoro-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]fenil}-metil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales incoloros; ESI 468;

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2.51 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.33 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.69 (s, 2H).

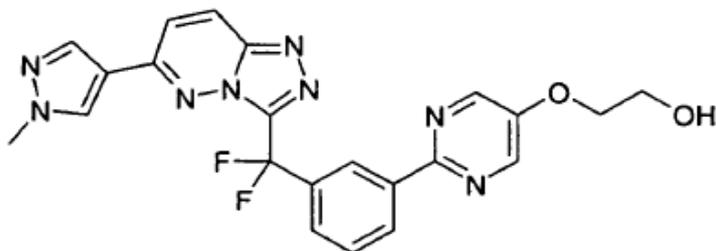
De manera análoga se preparan

3-(difluoro-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A31 ")



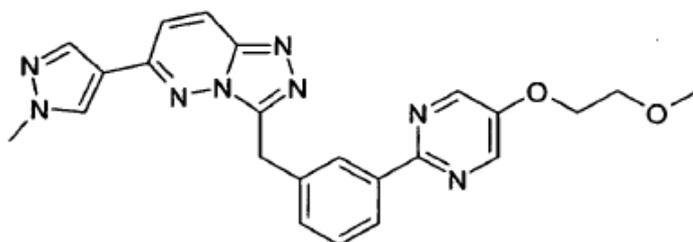
ESI 479;

2-[2-(3-{difluoro-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil}-fenil)-pirimidin-5-iloxi]-etanol ("A32") (mediante el derivado de 2-acetoxi-etoxi e hidrólisis del éster con hidróxido de sodio / metanol)



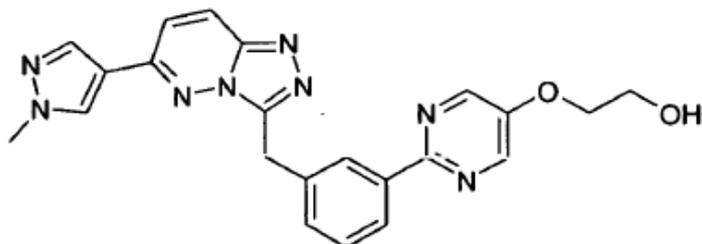
ESI 465;

3-{3-[5-(2-metoxietoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A33")



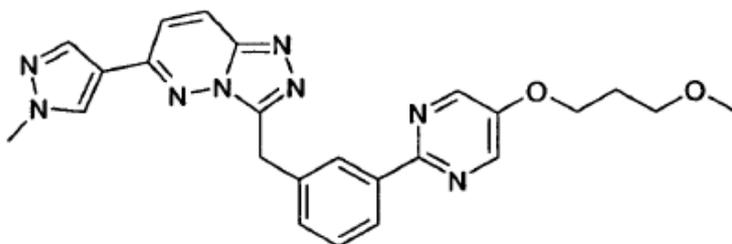
5 ESI 443;

2-(2-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etanol ("A34")
(mediante el derivado de 2-acetoxi-etoxi e hidrólisis del éster con hidróxido de sodio / metanol)



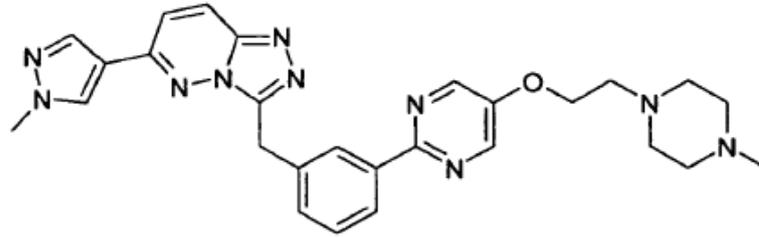
ESI 429;

10 3-{3-[5-(3-metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A36")

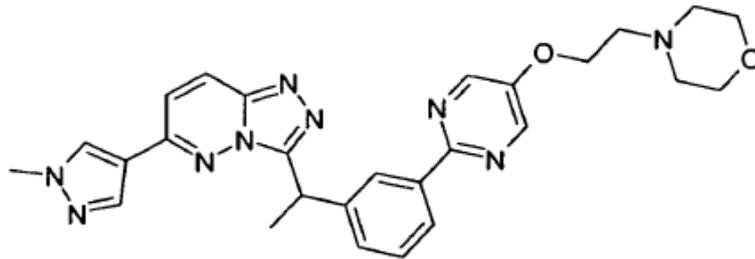


ESI 457;

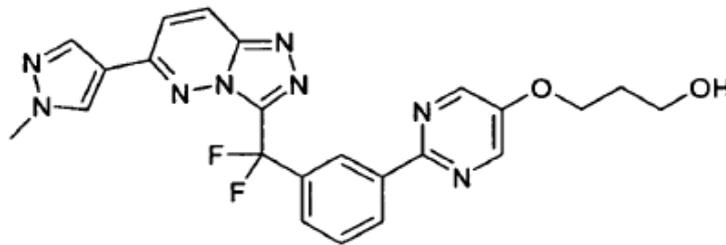
3-(3-{5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A37")



ESI 511;

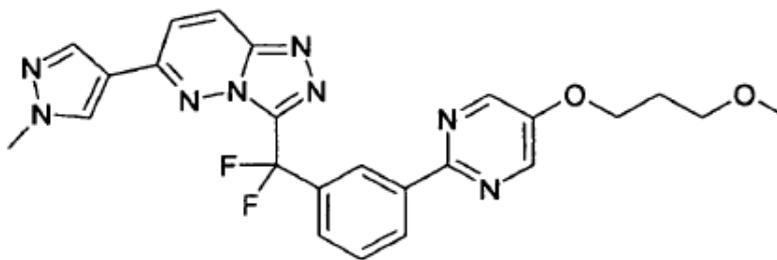


(“A38”);



(“A39”),

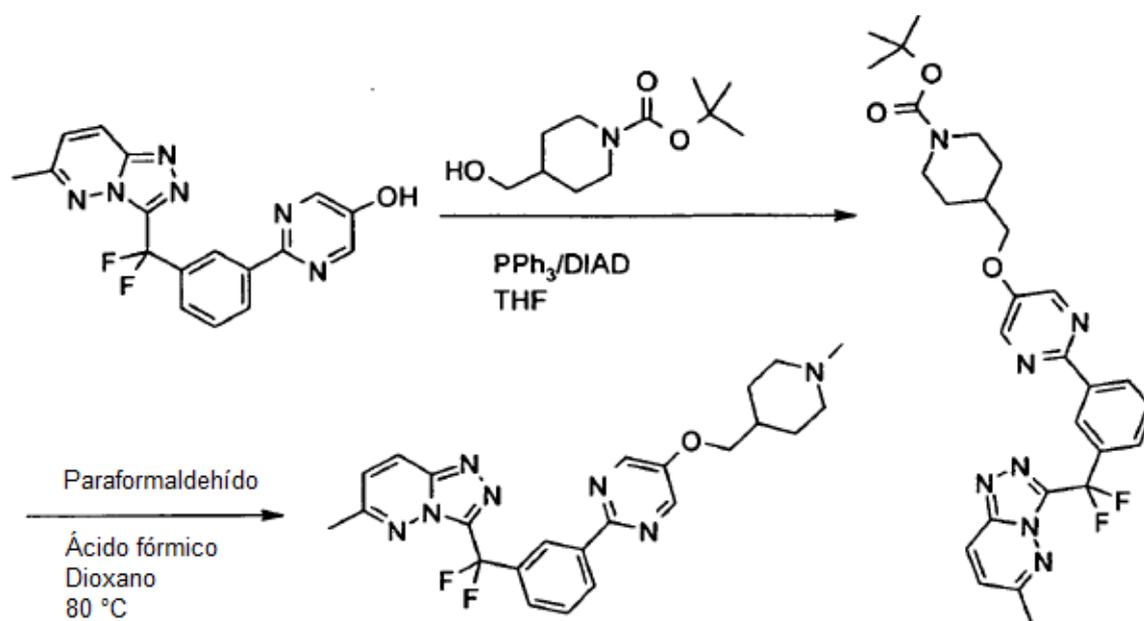
5 (mediante el derivado de 3-acetoxi-propoxi e hidrólisis del éster con hidróxido de sodio / metanol);



(“A40”).

Ejemplo 14

La preparación de 3-(difluoro-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (“A41”) se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

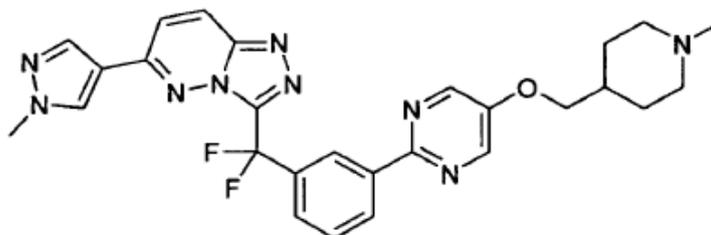


1. A una suspensión de 177 mg (0,50 mmol) de 2-{3-[difluoro-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-fenil}-pirimidin-5-ol, 129 mg (0,60 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-metil-piperidin-1-carboxílico y 144 mg (0,55 mmol) de trifetilfosfina en 1 ml de THF se vierten lentamente gota a gota bajo agitación 109 μ l (0,55 mmol) de diisopropilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 2-propanol y se enfría a 0 ° C. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con 2-propanol y se seca al vacío: éster terbutílico del ácido 4-(2-{3-[difluoro-(6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-fenil}-pirimidin-5-ilo-ximetil)-piperidin-1-carboxílico en forma de cristales de color beige; ESI 552.

2. Una solución de 20 mg de paraformaldehído en 1 ml de ácido fórmico se agita durante 1 hora a 80 ° C, se enfría hasta temperatura ambiente y luego se añade gota a gota a una suspensión mantenida a 80 ° C de 195 mg (0,353 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-(2-{3-[difluoro-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-fenil}pirimidin-5-ilo-ximetil)-piperidin-1-carboxílico en 1 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 ° C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se mezcla con THF, solución saturada de cloruro de sodio y 1,7 ml de lejía de sosa al 50%. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica por HPLC preparativa: trifluoroacetato de 3-(difluoro-3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxil-pirimidin-2-il)-fenil]-metil-6-metil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de cristales incoloros; ESI 466;

¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.53 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.12 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.69 (s, 2H), 9.49 (bs, 1H).

De manera análoga se obtiene el compuesto 3-(difluoro-3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil)-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina ("A42")



(Purificación mediante cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol); cristales incoloros, ESI 532;

¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.32 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.85 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.78 (d, J = 11 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 8.67 (s, 2H), 8.73 (s, 1H).

Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de Met-quinasa

Compuesto No.	IC ₅₀ (Enzym)	IC ₅₀ (Zelle)
"A2"		A
"A7"	A	A
"A8"	A	A
"A9"	A	A
"A11"	A	A
"A12"	A	A
"A16"	A	A
"A17"	A	A
"A19"	A	A
"A20"	A	A
"A21"	A	A
"A22"	A	A
"A23"	A	A
"A24"	A	A
"A25"	A	A
"A28"		A
"A31"		A
"A32"		A
"A33"		B
"A34"		A
"A36"		A
"A37"		A
"A41"	A	A
"A42"		A
IC ₅₀ : 1 nM-0,1 μM = A 0,1 μM -10 μM = B > 10 mM = C		

Los siguientes ejemplos hace referencian a medicamentos:

5 **Ejemplo A: Viales para inyección**

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidro-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

10 **Ejemplo B: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

15 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera usual para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

- 5 De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos que a continuación se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

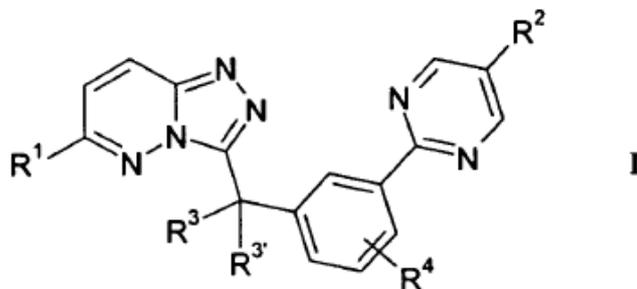
Se ponen 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

10 **Ejemplo H: Ampollas**

Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



donde

5 R¹ significa Ar, Het o A,

R² significa O[C(R⁵)₂]_nOR⁵, Het, -[C(R⁵)₂]_nHet o O[C(R⁵)₂]_nHet,

R³, R^{3'} significan respectivamente, independientemente entre sí, H, F o A, juntos también alquileo con 2-5 átomos de C,

R⁴ significa H, A o Hal,

10 R⁵ significa H o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,

donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br,

y/o donde uno o dos grupos CH₂ pueden estar reemplazados por O, NH, S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH,

o

15 alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo, sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituidos con Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, SR⁵, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, SO₂N(R⁵)₂ y/o S(O)_mA,

20 Het significa un heterociclo mono-, bi- o tri-cíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, SR⁵, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, SO₂N(R⁵)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, [C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, [C(R⁵)₂]_nHet¹, O[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, O[C(R⁵)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R⁵)₂, NHCOO[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, NHCOO[C(R⁵)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, NHCONH[C(R⁵)₂]_nHet¹, OCONH[C(R⁵)₂]_nN(R⁵)₂, OCONH[C(R⁵)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

25 Het¹ significa un heterociclo monocíclico, saturado, con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar mono- o bisustituido con A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 1, 2, 3 o 4,

30 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, donde

Ar significa fenilo mono-, bi- o tri-sustituido con Hal y/o CN,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-2, donde

5 A significa un alquilo con 1-6 átomos de C, no ramificado o ramificado,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, donde

R⁴ significa H,

10 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, donde

R¹ significa tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo o pirimidinilo,

15 En cuyo caso los residuos también pueden estar mono-, bi- o tri-sustituidos con Hal, [C(R⁵)₂]_nOR⁵ y/o A, o

Fenilo mono-, bi- o tri-sustituido con Hal y/o CN, o

A,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

20 6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, donde

Het significa un heterociclo monocíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con A, [C(R⁵)₂]_nOR⁵ y/o [C(R⁵)₂]_nHet¹,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

25 7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, donde

Het significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bi-sustituidos con A, [C(R⁵)₂]_nOR⁵ y/o [C(R⁵)₂]_nHet¹,

30 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-7, donde

Het¹ significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con =O y/o A,

35 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, donde

R¹ significa Ar, Het o A,

R² significa O[C(R⁵)₂]_nOR⁵, Het, -[C(R⁵)₂]_nHet o O[C(R⁵)₂]_nHet,

R³, R^{3'} significan respectivamente, independientemente entre sí, H, F o A, juntos también alquileo con 2-5 átomos de C,

R⁴ significa H,

5 R⁵ significa H o A,

A significa alquilo con 1-6 átomos de C, no ramificado o ramificado,

Ar significa fenilo mono-, bi- o tri-sustituido con Hal y/o CN,

Het significa un heterociclo monocíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o tri-sustituido con A, [C(R⁵)₂]_nOR⁵ y/o [C(R⁵)₂]_nHet¹,

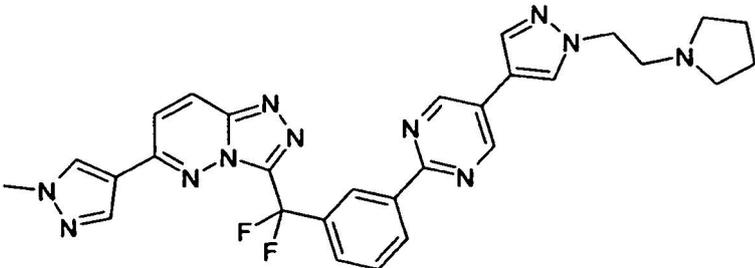
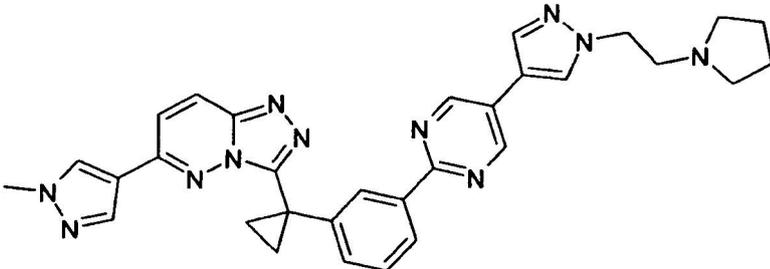
10 Het¹ significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con =O y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

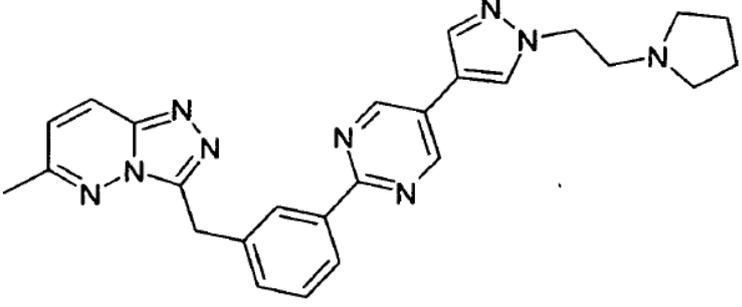
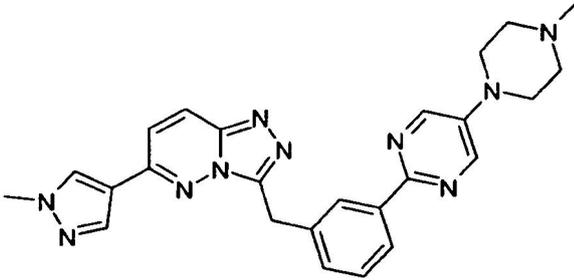
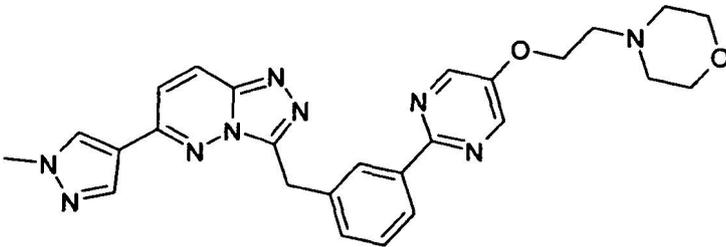
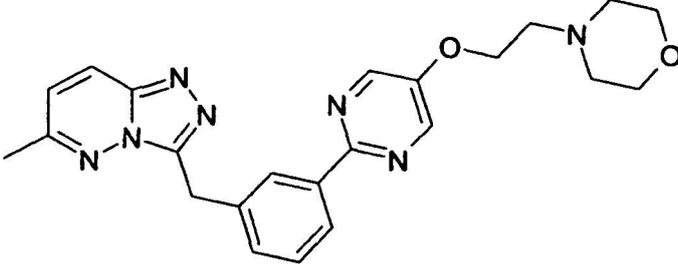
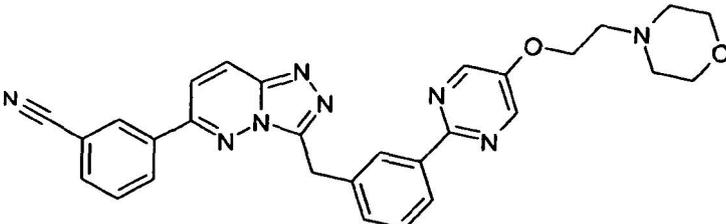
n significa 1, 2, 3 o 4,

15 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

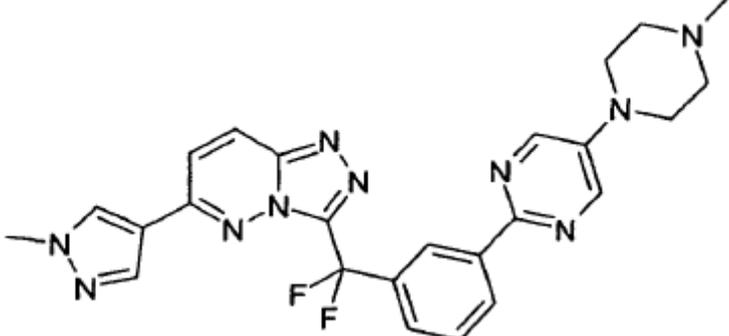
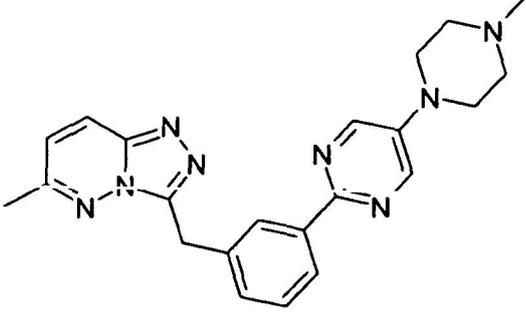
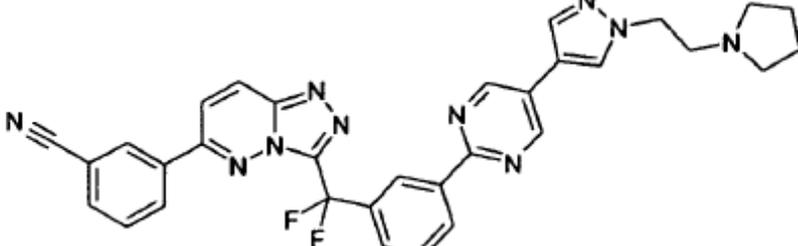
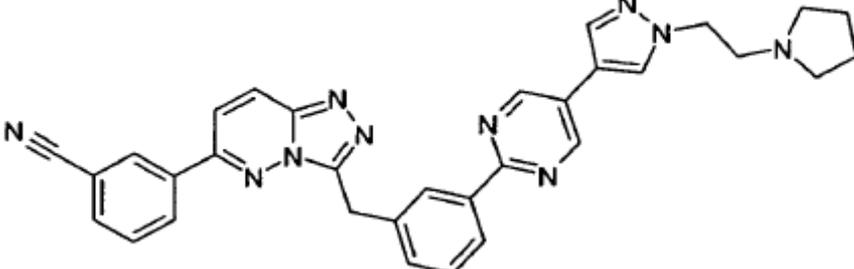
10. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

No.	Estructura y/o nombre
"A2"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-yl]-pirimidin-2-il}-bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina
"A7"	
"A8"	

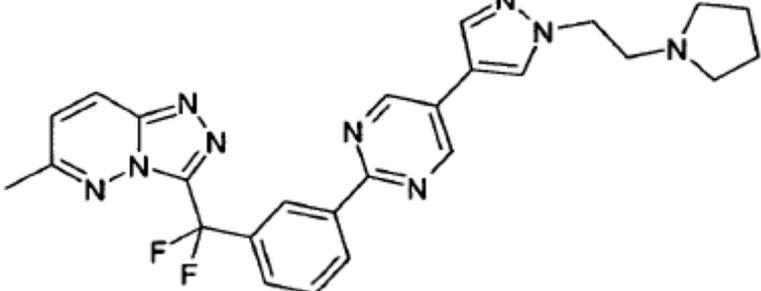
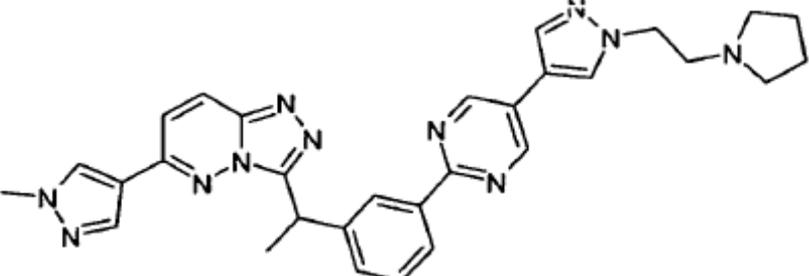
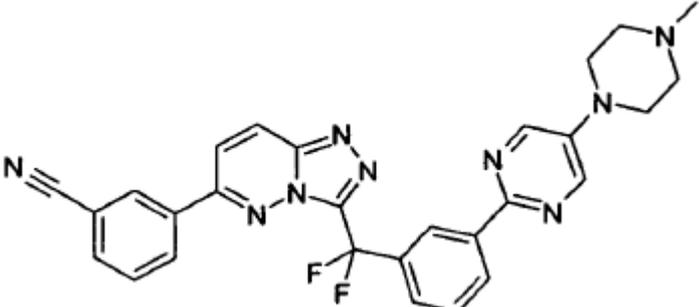
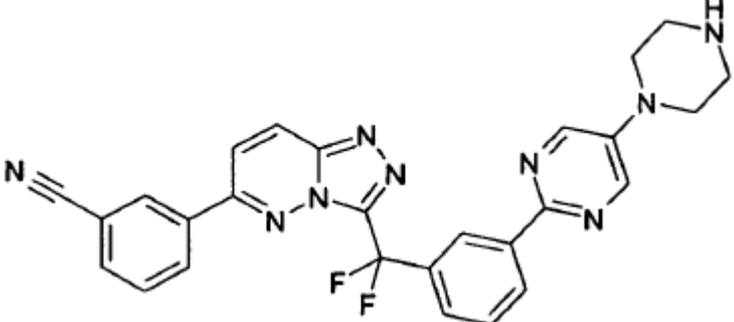
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A9"	
"A10"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-[3-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-bencil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina
"A11"	
"A12"	3-(Difluoro-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3b]piridazina
"A13"	
"A14"	
"A15"	

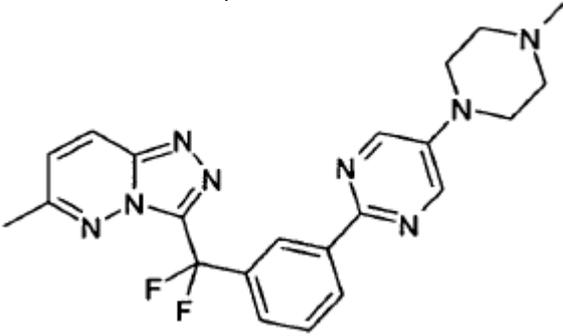
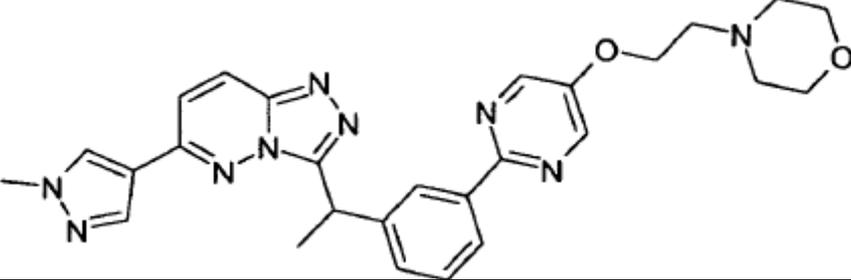
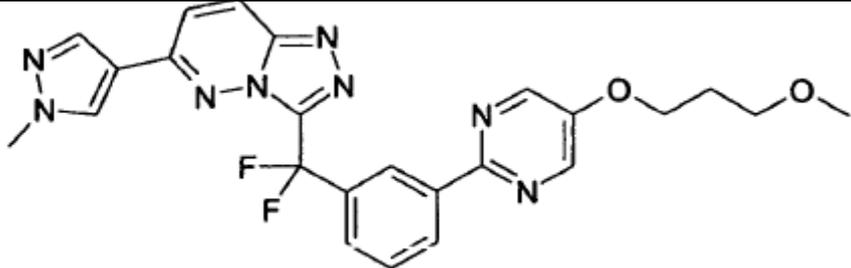
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A16"	
"A17"	
"A19"	<p>3-(3-(Difluoro-(3-(5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-fenil)-metil)-[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-benzonitrilo</p>
	
"A20"	<p>3-(3-(3-(5-[1-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-6-il)-benzonitrilo</p> 

(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A21"	<p data-bbox="443 344 1331 405">3-[Difluoro-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-metil]-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina</p> 
"A22"	<p data-bbox="389 725 1382 786">6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina</p> 
"A23"	<p data-bbox="395 1066 1375 1126">3-[3-(Difluoro-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-benzonitrilo</p> 
"A24"	<p data-bbox="354 1435 1318 1496">3-(3-{Difluoro-[3-(5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il)-fenil]-metil}-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-benzonitrilo</p> 

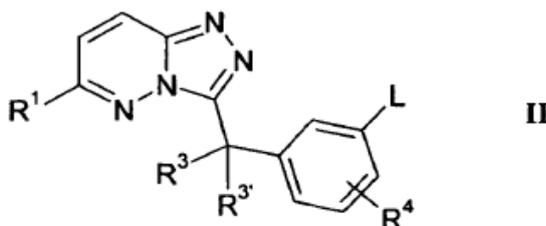
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A25"	3-(Difluoro-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina 
"A28"	3-(Difluoro-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina
"A31"	3-(Difluoro-{3-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina
"A32"	2-[2-(3-{Difluoro-[6-(1-metil-H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil}-fenil)-pirimidin-5-iloxi]-etanol
"A33"	3-{3-[5-(2-Metoxietoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina
"A34"	2-(2-{3-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-fenil}-pirimidin-5-iloxi)-etanol
"A36"	3-{3-[5-(3-Metoxi-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina
"A37"	3-{3-[5-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)-etoxi]-pirimidin-2-il]-bencil}-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	3-(Difluoro-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina
"A42"	3-(Difluoro-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

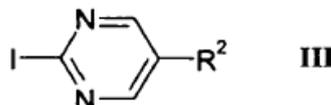
así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

11. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-10 así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

- 5 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde R¹, R³, R^{3'} y R⁴ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y L significa un residuo de ácido borónico o de éster de ácido borónico, con un compuesto de la fórmula III



- 10 donde R² tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

o

b) se intercambia un residuo R² por otro residuo R² reemplazando un átomo de halógeno por un residuo de amino, de alcoxilo o de arilo,

y/o

- 15 se convierte una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

12. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-10 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

- 20 13. Uso de compuestos según las reivindicaciones 1-10 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor sólido o un tumor del sistema sanguíneo o inmunitario.

- 25 14. Uso según la reivindicación 13, en donde el tumor sólido proviene del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, la laringe y/o el pulmón.

15. Uso según la reivindicación 13, en donde el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

- 30 16. Uso según la reivindicación 13, en donde el tumor sólido proviene del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

17. Uso según la reivindicación 13, en donde el tumor proviene del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

18. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10 y/o sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

19. Kit que se compone de envases individuales de

5 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y/o de sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro principio medicamentoso.