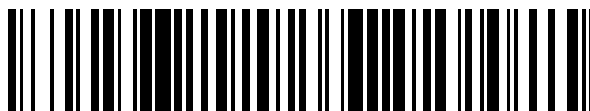


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 405**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2010 E 10737943 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2462143**

54 Título: **Derivados de 3-heteroaril-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo como moduladores de tirosina quinasa c-Met**

30 Prioridad:

07.08.2009 US 273756 P

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

23.10.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FURET, PASCAL;
MCCARTHY, CLIVE;
SCHOEPFER, JOSEPH y
STUTZ, STEFAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 426 405 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-heteroaril-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo como moduladores de tirosina quinasa c-Met.

La invención se refiere a derivados de 3-heteroaril-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo de La fórmula (I) que se presenta más adelante, así como sales de los mismos; la aplicación de un compuesto de la fórmula (I) en un proceso para el tratamiento del cuerpo humano o de un animal, en particular con respecto a una enfermedad proliferativa; el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de tales enfermedades; composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), opcionalmente en presencia de un compañero de combinación; y un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I).

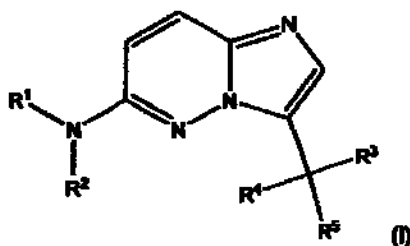
El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, denominado aquí como c-Met, es una tirosina quinasa receptora que ha demostrado que se sobre-expresa y/o se altera genéticamente en una variedad de neoplasias, de manera específica, se encuentran una amplificación genética y una cantidad de mutaciones de c-Met en diferentes tumores sólidos, véase, por ejemplo, el documento WO 2007/126799. Además, la tirosina quinasa receptora c-Met está involucrada en los procesos de migración, invasión y morfogénesis que acompañan la embriogénesis y la regeneración del tejido. c-Met también está involucrada en el proceso de metástasis. Diferentes líneas de evidencia han indicado que c-Met tiene un papel en la patogénesis tumoral. La ganancia de mutaciones de la función de la línea germinal en c-Met están asociadas con el desarrollo de carcinoma papilar de células renales (CCRP) hereditarias. La amplificación o mutaciones en c-Met también han sido reportadas en formas esporádicas de CCRP, en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, en carcinoma gástrico, en carcinoma pancreático y en cáncer de pulmón. En casos seleccionados, se ha demostrado que estas alteraciones confieren dependencia del tumor en c-Met y/o resistencia a otras terapias dirigidas. Se observan niveles elevados de c-Met, junto con su único ligando HGF/SF, con mucha frecuencia en múltiples tumores clínicamente relevantes. Se ha reportado una correlación entre el aumento de expresión y el progreso de la enfermedad, metástasis y mortalidad de los pacientes en diferentes cánceres, incluyendo cáncer de vejiga, de mama, carcinoma de células escamosas y carcinoma gástrico, así como leiomiomas y glioblastoma.

El documento WO 2008/008539 divulga ciertos derivados heterocíclicos fusionados, que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por HGF. El documento WO 2007/013673 divulga derivados heterocíclicos fusionados como inhibidores de Lck, que son útiles como agentes inmunosupresores. El documento EP0490587 divulga ciertas pirazolo-pirimidinas, que son útiles como antagonistas de angiotensina II. El documento WO 2007/075567 A1 divulga compuestos de [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. El documento US 2007/093490 A1 divulga derivados de imidazo[1,2-b]piridazinilo.

Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos adicionales que modulen (en particular que inhiban) La c-Met.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) que se presentan más adelante tienen propiedades farmacológicas convenientes e inhiben, por ejemplo, c-Met. Los compuestos de la fórmula (I) que se presentan más adelante muestran Preferiblemente una mejor solubilidad y/o una inhibición reducida del citocromo P450, y por consiguiente, un potencial reducido para conducir a interacciones de fármaco-fármaco. Por consiguiente, los compuestos de La fórmula (I) son adecuados, por ejemplo, para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades dependientes de la actividad de c-Met, en especial tumores sólidos o metástasis derivadas de los mismos. A través de la inhibición de c-Met, los compuestos de la invención también pueden tener utilidad como agentes anti-inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento de una condición inflamatoria, por ejemplo, La cual se deba a una infección.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo monocíclico saturado de 6 ó 7 miembros, el cual comprende un átomo de N del anillo al cual están unidos R¹ y R², y opcionalmente un átomo N

adicional del anillo, en donde este grupo monocíclico está sustituido o no sustituido una o más veces por un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquil-carbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo-carbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, amino-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo, oxo;

R^3 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^4 es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^5 es indazolilo o quinolinilo estando cada uno sustituido por al menos un átomo de halógeno;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido del mismo.

Se aplicarán las siguientes definiciones generales en esta memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa:

Un "compuesto de la invención", o "compuestos de la invención", o "un compuesto de La presente invención", significa un compuesto o los compuestos de fórmula (I) como se describen aquí.

15 Como se utilizan aquí, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se utilizan aquí en sentido abierto, no limitante.

Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), ésta incluye la forma singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) esté presente más de un compuesto de la fórmula (I) (o una sal del mismo).

20 "Tratamiento" incluye el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico, así como el retraso en el progreso de una enfermedad, trastorno o condición.

Halógeno (o halo) denota flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor o cloro, especialmente flúor. Los grupos y fracciones sustituidas por halógeno, tales como alquilo sustituido por halógeno (halogenoalquilo o haloalquilo), pueden estar mono, poli o per-halogenados.

25 Cualquier grupo o fracción que contenga carbono no cíclico con más de 1 átomo de carbono es de cadena recta o ramificada.

30 "Alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada. Por ejemplo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono es alquilo que incluye desde 1 hasta 7 átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, n, iso, sec, o tert-butilo, n-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, y n-heptilo, dándose preferencia particular a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e isobutilo. Se prefiere alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, alcoxilo, halógeno y amino. Un ejemplo de un alquilo sustituido es trifluoro-metilo.

35 Cada parte alquilo de otros grupos como "halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono", "amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono", "alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono", "alcoxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono", "amino-carbonilo", "amino-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono", "halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono", "halo-alcoxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, tendrán el mismo significado que se describe en la definición de "alquilo" anteriormente mencionada.

40 "Cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono" se refiere a un carbociclo monocíclico, policíclico fusionado, o espiro policíclico, saturado o parcialmente saturado, que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes fracciones: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido; los ejemplos de sustituyentes se proporcionan en la definición para alquilo. Se prefiere cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo.

45 La invención se puede apreciar más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales. Como se utilizan aquí, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se utilizan aquí en sentido abierto, no limitante.

R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman preferiblemente un grupo monocíclico saturado de 6 o 7 miembros, el cual comprende un átomo de N del anillo con el que R^1 y R^2 están unidos, y un átomo de N adicional del anillo.

Los ejemplos de grupos formados a partir de R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, y que

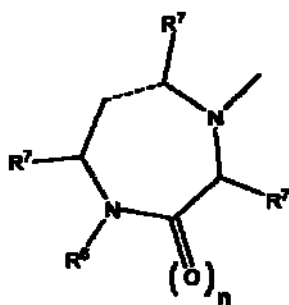
- 5 incluyen un átomo de N adicional del anillo, incluyen (pero no se limitan a) piperazina (especialmente piperazin-4-ilo), y diazepano (en especial 1,4-diazepano, tal como 1,4-diazepan-4-ilo).

- 10 Cuando está sustituido, el grupo monocíclico formado a partir de R^1 y R^2 está preferiblemente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo, oxo. Preferiblemente, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, halo-alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, piridilo, oxo. Se prefieren especialmente los sustituyentes seleccionados a partir de metilo, ciclopropilo, metilcarbonilo, formilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, fenilo, piridilo y oxo.

- 20 Cuando el grupo monocíclico formado a partir de R^1 y R^2 está sustituido sobre un átomo de carbono del anillo del mismo, los sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 7 átomos de carbono (más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, lo más preferible metilo) y/u oxo (=O). En este aspecto, preferiblemente, uno, dos o tres átomos de carbono del anillo, más preferiblemente 2 átomos de carbono del anillo, están sustituidos.

- 25 Preferiblemente, cuando dicho átomo de N adicional del anillo está sustituido, los sustituyentes preferidos se seleccionan a partir del grupo que consiste de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo. Preferiblemente, dichos sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, halo-alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, piridilo. Se prefieren especialmente los sustituyentes seleccionados a partir de metilo, ciclopropilo, metilcarbonilo, formilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, trifluorometilcarbonilo, fenilo, piridilo.

En una forma de realización de la invención, R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo:



en donde:

- 35 la línea punteada o bien está ausente (es decir, para formar un anillo de piperazina) o es un enlace sencillo (es decir, para formar un anillo de diazepano);

n es 0 o 1 (es decir, el grupo oxo o bien está presente o ausente);

- 40 R^6 es hidrógeno o un grupo seleccionado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, amino-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo; y

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono no sustituido o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido (por ejemplo, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 7 átomos de carbono);

5 R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, son de una manera muy preferible, 1-metil-piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 1-(4-piperazin-1-il)-etanona, piperazin-4-il-1-carbaldehído, éster metílico del ácido piperazin-4-il-1-carboxílico, amida del ácido piperazin-4-il-1-carboxílico, 1-(4-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona, 3-metil-piperazin-4-il-2-ona, 1-fenilpiperazin-4-il-2-ona, [1,4]-diazepan-1-il-5-ona, 1-ciclopentil-piperazin-4-il-2-ona, 1,3-dimetil-piperazin-4-il-2-ona, 1-fenilpiperazin-4-il-2-ona, 5-metilpiperazin-4-il-2-ona, 6-metilpiperazin-4-il-2-ona o 1-(piridin-2-il)-piperazin-4-il-2-ona.

10 R^3 es preferiblemente hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

R^4 es preferiblemente hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, lo más preferible hidrógeno o metilo.

Preferiblemente, al menos uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

15 Lo más preferible, uno de R^3 y R^4 es hidrógeno, y el otro es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo, la estereoquímica preferida del átomo de carbono al cual están unidos es S, y, por lo tanto, se prefiere el enantiómero S de los compuestos de la fórmula (I).

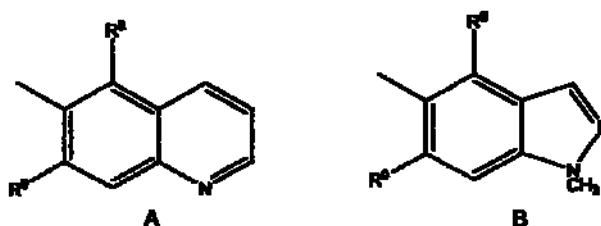
Preferiblemente, R^5 es indazolilo o quinolinilo sustituido por al menos un sustituyente de halógeno, preferiblemente al menos un sustituyente de flúor.

20 Preferiblemente, R^5 es indazolilo o quinolinilo sustituido por uno o dos sustituyentes de flúor, lo más preferible dos sustituyentes de flúor.

En una forma de realización particular de la invención, R^5 es 1-metil-indazol-5-ilo sustituido por un sustituyente de flúor en la posición 6, y opcionalmente un sustituyente de flúor en la posición 4, es decir, 1-metil-6-fluoro-indazol-5-ilo o 1-metil-4-fluoro-6-fluoro-indazol-5-ilo; o

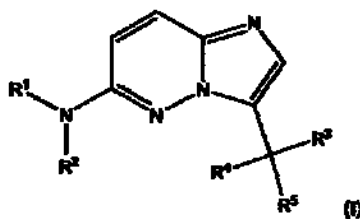
25 R^5 es quinolin-6-ilo opcionalmente sustituido por un sustituyente de flúor en la posición 7, y opcionalmente un sustituyente de flúor en la posición 5, es decir, 7-fluoro-quinolin-6-ilo o 7-fluoro-5-fluoro-quinolin-6-ilo.

En otra forma de realización de la invención, R^5 está representado por un grupo A o un grupo B:



en donde R^8 es hidrógeno o halógeno, y R^9 es halógeno. Preferiblemente, R^8 es hidrógeno o flúor, y R^9 es flúor,

30 En una forma adicional de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

5 R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo monocíclico saturado de 6 ó 7 miembros, el cual comprende un átomo de N del anillo al cual están unidos R^1 y R^2 , y opcionalmente un átomo N adicional del anillo, en donde este grupo monocíclico está sustituido o no sustituido una o más veces por un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquil-carbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo-carbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, amino-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo, oxo;

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno; o

10 R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo;

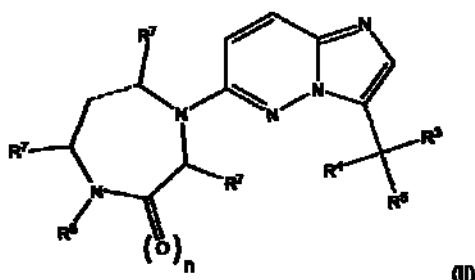
R^5 es 1-metil-6-fluoro-indazol-5-ilo, 1-metil-4-fluoro-6-fluoro-indazol-5-ilo, 7-fluoro-quinolin-6-ilo o 7-fluoro-5-fluoro-quinolin-6-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido del mismo.

En esta forma de realización, preferiblemente, R^5 es 7-fluoro-quinolin-6-ilo o 7-fluoro-5-fluoro-quinolin-6-ilo.

15 En esta forma de realización, cuando R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo, La estereoquímica preferida del átomo de carbono al cual están unidos es S, y, por consiguiente, se prefiere el enantiómero S de los compuestos de La fórmula (I).

En una forma de realización adicional de La presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



20 en donde:

la línea punteada esta o bien ausente o es un enlace sencillo;

n es 0 o 1;

R^3 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^4 es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

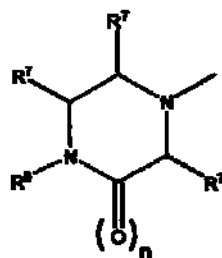
25 R^5 es indazolilo o quinolinilo sustituido por al menos un átomo de halógeno;

R^6 es hidrógeno o un grupo seleccionado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, amino-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo;

30 cada R^7 es independientemente en cada caso seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido (por ejemplo, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxí-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono);

o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido del mismo.

En esta forma de realización, preferiblemente en un compuesto de la fórmula (II), la línea punteada está ausente, proporcionando por consiguiente, una fracción de piperazina, es decir:



Preferiblemente, en esta forma de realización, $n = 1$, es decir, está presente el grupo oxo.

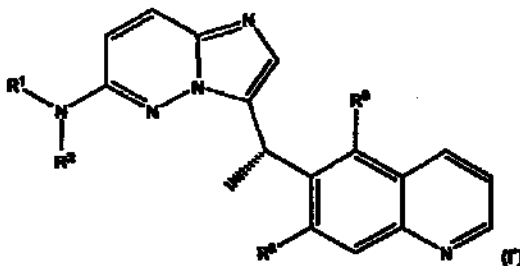
- 5 Adicionalmente, en esta forma de realización, los sustituyentes preferidos como se definen en otras formas de realización con respecto a la fórmula (I), también se aplican aquí a la fórmula (II), en particular, preferiblemente:

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno; o

R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo;

- 10 R^5 es 1-metil-6-fluoro-indazol-5-ilo, 1-metil-4-fluoro-6-fluoro-indazol-5-ilo, 7-fluoro-quinolin-6-ilo o 7-fluoro-5-fluoro-quinolin-6-ilo.

Una forma de realización adicional de la presente invención incluye compuestos de la siguiente fórmula (I'):



en donde:

- 15 R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo monocíclico saturado de 6 o 7 miembros, el cual comprende un átomo de N del anillo al cual están unidos R^1 y R^2 , y opcionalmente un átomo N adicional del anillo, en donde dicho grupo monocíclico está sustituido o no sustituido una o más veces por un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquil-carbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo-carbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, amino-
- 20 alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo, oxo;

R^8 es hidrógeno o halógeno; y

R^9 es halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido de los mismos.

- 25 Preferiblemente, en esta forma de realización, R^8 es hidrógeno o flúor, y R^9 es flúor.

Más preferiblemente, en esta forma de realización R^8 es flúor y R^9 es flúor.

Adicionalmente, en esta forma de realización, los grupos R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, también pueden tomar los valores dados aquí con respecto a otras formas de realización.

En la presente invención se describen diversas formas de realización de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales.

5 Las referencias que se hacen aquí a un compuesto de la fórmula (I) también incluyen la referencia a los compuestos de las fórmulas (I') y (II).

En una forma de realización particular, la invención proporciona uno o más compuestos seleccionados a partir de los compuestos de ejemplo dados a conocer aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido de los mismos.

10 Cualquier fórmula dada aquí pretende representar los compuestos que tienen las estructuras descritas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquiera de las fórmulas presentadas aquí pueden tener centros asimétricos y, por consiguiente, existen en diferentes formas enantioméricas. Si está presente al menos un átomo de carbono asimétrico en un compuesto de La fórmula (I), tal compuesto puede existir en una forma ópticamente activa o en La forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo, en La forma de una mezcla racémica. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, hacen parte de la presente invención. Por consiguiente, cualquier fórmula presentada aquí pretende representar un racemato, 15 una o más formas enantioméricas, una o más formas diaesteroméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de las mismas. Adicionalmente, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), como tautómeros, o como atropisómeros.

20 Como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente invención, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero", se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisómeras que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye a los enantiómeros, diaesterómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una 25 mezcla en proporción 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea conveniente. "Diaesteroisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar ya sea mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconozca pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en La que rote la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diaesterómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en 30 términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos aquellos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras, y mezclas de compuestos intermedios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautómeras.

40 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del(de los) compuesto(s) de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S), tal como en la presente invención, cuando el átomo de carbono con el que están unidos los sustituyentes R², R³ y R⁴, es un átomo de carbono asimétrico. En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Preferiblemente, cuando el átomo de carbono con el que están unidos los sustituyentes R², R³ y R⁴, es un átomo de carbono asimétrico, el enantiómero (S) está en exceso, en las cantidades descritas anteriormente.

50 De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente invención, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans), diaesterómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

55 Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, o racematos sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5 Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o de los compuestos intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaesterómeras de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

10 Adicionalmente, cualquier fórmula dada en la presente invención pretende representar hidratos, solvatos, y polimorfos de estos compuestos, y mezclas de los mismos.

15 Cualquier fórmula dada en la presente invención también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente invención, excepto porque uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de La invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. Diferentes compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquéllos en donde se incorporan los isótopos radioactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, se puede preferir particularmente ^{18}F o un compuesto marcado para los estudios de PET o de SPECT. Además, La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y los fármacos de los mismo se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los Ejemplos y preparaciones que se describen más adelante por medio de la sustitución de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo que no está isotópicamente marcado.

25 Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de La fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en La presente invención, significa la relación entre La abundancia isotópica y La abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). En los compuestos de esta invención cualquier átomo no específicamente designado como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se establezca otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por lo tanto, en los compuestos de esta invención cualquier átomo específicamente designado como un deuterio (D) pretende representar deuterio, por ejemplo en los intervalos dados anteriormente.

40 Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos capacitados en el arte o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

45 Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), ésta incluye la forma singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo, en una formulación farmacéutica), esté presente más de un compuesto de la fórmula (I) (o una sal del mismo).

"Sales" (en las cuales, lo que se entiende por "o sales de los mismos" o "o una sal del mismo", pueden estar presentes solas o en mezcla con el compuesto libre de La fórmula (I)) son preferiblemente sales farmacéuticamente

aceptables. Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula (I) con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, tal como ácido fumárico o ácido metan-sulfónico. Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estos son los preferidos. En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que se pueden utilizar como compuestos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres hecha anteriormente o en forma posterior se entiende que hace referencia también a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y, que típicamente son no biológicos o bien indeseables. La sal puede estar presente sola o en mezcla con el compuesto libre de la fórmula (I). En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido en virtud de la presencia de grupos amino o de grupos similar a los mismos.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogeno fosfato/ dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante La reacción de formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, según el caso. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", vigésima Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Las "sales", o "sales de los mismos", o "o una sal del mismo", pueden estar presentes solas o en mezcla con el compuesto libre de La fórmula (I).

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristales. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en el documento WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la invención incluyen por lo tanto compuestos de fórmula I, polimorfos, e isómeros de los mismos (incluyendo los isómeros ópticos, geométricos y tautómeros), y los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula I, como se define en La presente invención. En las formas de realización preferidas, las cuales se prefieren independientemente, colectivamente, o en cualquier combinación o sub-combinación, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido, en donde los sustituyentes son como se definen en La presente invención.

Los compuestos de La presente invención se pueden administrar como pro-fármacos. Por consiguiente, ciertos derivados de los compuestos de La fórmula (I) que puedan tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, se pueden convertir en los compuestos de La fórmula (I) que tengan la actividad deseada, por ejemplo, mediante disociación hidrolítica. Estos derivados se denominan como

'pro-fármacos'. [Se puede encontrar mayor información sobre el uso de los pro-fármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Volumen 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella), y en 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (Ed: E B Roche, American Pharmaceutical Association)].

- 5 Los pro-fármacos, por ejemplo, se pueden producir mediante el reemplazo de las funciones apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula (I) con ciertas fracciones conocidas por aquellos capacitados en el arte como 'pro-fracciones' como se describe, por ejemplo, en "Design of Pro-drugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de estos pro-fármacos incluyen:

- (i) en donde el compuesto de la fórmula (I) contiene una función de ácido carboxílico (-COOH), éster del mismo, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;
- 10 (ii) en donde el compuesto de la fórmula (I) contiene una función alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno con alcanoiloximetilo de 1 a 6 átomos de carbono; y
- (iii) en donde el compuesto de la fórmula (I) contiene una función amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR, en donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, el reemplazo de uno o ambos hidrógenos con alcanilo de 1 a 10 átomos de carbono.
- 15 Ciertos compuestos de la fórmula (I) también pueden actuar por sí mismos como pro-fármacos de otros compuestos de la fórmula (I).

La invención describe además a un pro-fármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I). La invención describe además a un metabolito farmacéuticamente aceptable (en especial de un metabolito farmacéuticamente activo) de un compuesto de la fórmula (I).

- 20 "Enfermedades mediadas por la tirosina quinasa c-Met" son en especial los trastornos que responden de una manera benéfica (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas, demora del inicio de una enfermedad, hasta la cura temporal o completa de una enfermedad) a La inhibición de una proteína tirosina quinasa, en especial a la inhibición de una quinasa c-Met. Estos trastornos incluyen enfermedades proliferativas, tales como enfermedades tumorales, en particular tumores sólidos y metástasis derivadas de los mismos, por ejemplo, carcinoma de células renales papilares (CCRP) hereditario, formas esporádicas de CCRP, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, carcinoma gástrico, carcinoma pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, leiomiomas, glioblastoma, melanoma, sarcoma de la parte blanda alveolar. Estos trastornos incluyen además condiciones inflamatorias, tales como condiciones inflamatorias debidas a una infección.
- 25

- 30 "Tratamiento" incluye el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico, así como la demora del progreso de una enfermedad, trastorno o condición.

- "Combinación" se refiere ya sea a una combinación fija en una forma unitaria de dosificación, o un kit de partes para la administración combinada en donde un compuesto de la fórmula (I) y un compañero de combinación (por ejemplo, otro fármaco como se explica más adelante, también denominado como "agente terapéutico" o "co-agente") se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, en especial en donde estos intervalos de tiempo permitan que los componentes de la combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico. Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares, como se utilizan en la presente invención, pretenden abarcar La administración del compañero de combinación seleccionado a un solo individuo que requiera de la misma (por ejemplo, un paciente), y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administren por la misma vía de administración o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en La presente invención, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, al mismo tiempo, o en forma secuencial, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.
- 35
- 40
- 45

- 50 En las formas de realización preferidas, las cuales se prefieren de una manera independiente, colectiva o en cualquier combinación o sub-combinación, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida, en donde los sustituyentes son como se definen en la presente invención.

La invención describe además a los pro-fármacos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de La fórmula (I). La invención describe además a los metabolitos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I).

La invención se refiere en especial a los compuestos de la fórmula (I), como se proporcionan en los Ejemplos, así como a los métodos de elaboración descritos allí.

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) tienen valiosas propiedades farmacológicas, como se describió anteriormente y más adelante.

El trastorno o la condición que va a ser tratada es preferiblemente una enfermedad proliferativa tal como un cáncer o una condición inflamatoria. Los compuestos de la fórmula (I) son además útiles para el tratamiento de las enfermedades asociadas con una condición relacionada con c-Met.

- 10 A: Enfermedades proliferativas: Los compuestos de la fórmula (I) son particularmente útiles para el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades proliferativas:

Los compuestos de La fórmula (I) son útiles en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de estómago, cáncer genital, cáncer urinario, cáncer de próstata, cáncer de vejiga (superficial e invasivo del músculo), cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, 15 cáncer colorectal, glioma (incluyendo glioblastoma, astrocitoma anaplásico, oligoastrocitoma, oligodendroglioma), cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC) incluyendo HCC infantil, cáncer de cabeza y cuello (incluyendo carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma nasofaríngeo), carcinoma de células de Hurthle, cáncer epitelial, cáncer de piel,

- 20 melanoma (incluyendo melanoma maligno), mesotelioma, linfoma, mieloma (incluyendo mieloma múltiple), leucemias, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas (incluyendo todos los subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma broncoalveolar, carcinoma de células grandes, y de tipo mixto adenoescamoso), cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón (incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma papilar de células renales), 25 cáncer del intestino, cáncer de células renales (incluyendo cáncer papilar de células renales hereditario y esporádico, Tipo I y Tipo II, y cáncer de células renales de células claras); sarcomas, en particular osteosarcomas, sarcomas de células claras, y sarcomas de tejido blando (incluyendo rhabdomyosarcomas alveolares y embrionarios, sarcomas de las partes blandas alveolares); carcinoma de tiroides (papilar y de otros subtipos).

- 30 Los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de estómago, de colon, de hígado, genital, urinario, melanoma, o de próstata. En una forma de realización particular, el cáncer es de hígado o esofágico.

Los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de cáncer de colon, incluyendo metástasis, por ejemplo, en el hígado, y de carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

- 35 Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden utilizar en el tratamiento de carcinoma papilar renal hereditario (Schmidt, L. et al., Nat. Genet. 16, 68 - 73, 1997) y otras enfermedades proliferativas en las cuales c-Met se sobre-expresa o se activa de forma constitutiva por mutaciones (Jeffers y Vande Woude. Oncogene 18, 5120 - 5125, 1999; y las referencias citadas allí) o reordenamientos cromosómicos (por ejemplo, TPR-MET; Cooper et al., Nature 311, 29 - 33, 1984; Park et al., Cell 45, 895 - 904, 1986).

Los compuestos de la fórmula (I) son útiles además en el tratamiento de cánceres y condiciones adicionales, como se proporcionan en la presente invención o como se conocen en el arte.

- 40 B: Condiciones inflamatorias: Los compuestos de la fórmula (I) son particularmente adecuados para el tratamiento de una o más condiciones inflamatorias.

- 45 En una forma de realización adicional, la condición inflamatoria se debe a una infección. En una forma de realización, el método del tratamiento sería bloquear la infección por patógenos. En una forma de realización particular, la infección es una infección bacteriana, por ejemplo, una infección por *Listeria*. Véase, por ejemplo, Shen et al., Cell 103: 501 - 10, (2000) por lo cual una proteína superficial bacteriana activa la quinasa c-Met a través del enlazamiento con el dominio extracelular del receptor, imitando de esta manera el efecto del ligando cognado HGF/SF.

Los compuestos de la fórmula (I) son útiles además en el tratamiento de trastornos y condiciones inflamatorias adicionales, como se proporcionan en la presente invención o como se conocen en el arte.

C: Terapia de combinación: En ciertas formas de realización, cualquiera de los métodos anteriores involucra la administrar adicional de un agente quimioterapéutico.

En una forma de realización relacionada, el agente quimioterapéutico es un agente contra el cáncer. Se proporcionan combinaciones específicas a través de la solicitud.

5 En una forma de realización adicional relacionada, cualquiera de los métodos anteriores involucra la administrar adicional de un inhibidor específico de la ruta. El inhibidor específico de la ruta puede ser un agente quimioterapéutico o puede ser un agente biológico, por ejemplo, tal como anticuerpos. Los inhibidores específicos de la ruta incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de EGFR, Her-2, Her-3, VEGFR, Ron, IGF-IR, PI-3K, mTOR, Raf.

10 En una forma de realización relacionada adicional con varios de los métodos anteriores, después de la administración al individuo o del contacto con la célula, estos métodos pueden involucrar adicionalmente la observación de la mejoría o retardo del desarrollo o metástasis del cáncer.

Por consiguiente, la invención describe un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con c-Met de la condición que involucra administrarle a un individuo que requiera del mismo de una cantidad efectiva de cualquier compuesto de La fórmula (I).

15 En una forma de realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, como un medicamento/para uso como un medicamento, en particular para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por la tirosina quinasa c-Met.

20 En una forma de realización adicional, La invención se relaciona con el uso de un compuesto de La fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo en un medicamento, en particular para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por tirosina quinasa c-Met.

En una forma de realización adicional, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, como un medicamento, en particular para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por tirosina quinasa c-Met.

25 En una forma de realización adicional, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por tirosina quinasa c-Met.

30 En una forma de realización adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, para uso en un método para el tratamiento de un individuo que requiera del mismo, en especial para el tratamiento de una enfermedad mediada por tirosina quinasa c-Met, más especialmente en un paciente que requiera de tal tratamiento.

35 La invención describe un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responde a una inhibición de tirosina quinasa c-Met, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los radicales y los símbolos tienen los significados como se definió anteriormente, en especial en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiera de tal tratamiento.

En una forma de realización adicional, la invención se relaciona con una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo junto con al menos un vehículo o diluyente farmacéutico. Tales composiciones pueden ser fabricadas en forma convencional.

40 En una forma de realización adicional, la invención se relaciona con un método de tratamiento de una o más enfermedades mediadas por tirosina quinasa c-Met, en un individuo que requiera de tal tratamiento, que comprende la administración a dicho individuo de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I).

45 En una forma de realización adicional, la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, pro-fármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismo; y (b) uno o más excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización adicional, la invención se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, de tumores sólidos o líquidos en animales de sangre caliente, incluyendo humanos, que comprende una dosis efectiva en el tratamiento de dicha enfermedad, de un compuesto

de la fórmula (I) como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable (= material portador).

5 La invención también proporciona una preparación farmacéutica (composición), que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, o un hidrato o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o diluyentes y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10 Los compuestos de La invención se pueden administrar por medio de cualquier ruta convencional, en particular en forma parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, en forma enteral, por ejemplo, en forma oral, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, en forma tópica, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de un supositorio. La administración tópica es, por ejemplo a la piel. Una forma adicional de administración tópica es al ojo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar en forma convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva en el tratamiento de una de las enfermedades anteriormente mencionadas (= trastornos), de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o administración parenteral, y que puede ser inorgánico u orgánico, sólido o líquido. Se pueden utilizar para la administración oral, especialmente tabletas o cápsulas de gelatina que incluyan el ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Las tabletas pueden contener también aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones, tales como almidón de maíz, de trigo, o de arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona, y si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en La forma de composiciones que pueden ser administradas en forma parenteral o en La forma de soluciones para infusión. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden incluir excipientes, por ejemplo preservantes, estabilizantes, compuestos humectantes y/o emulsificantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica, y/o amortiguadores. Las presentes composiciones farmacéuticas, que pueden, si se desea, incluir otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan en una forma ya conocida, por ejemplo por medio de mezcla convencional, granulación, confección, disolución, o procesos de liofilización, y comprenden aproximadamente de 1 % a 99 %, especialmente aproximadamente de 1 % a aproximadamente 20 % de ingrediente(s) activo(s).

35 La dosis del ingrediente activo que se aplica a un animal de sangre caliente depende de una variedad de factores, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; de la severidad de la condición que se va a ser tratada; de la ruta de administración; de la función renal y hepática del paciente; y del compuesto particular empleado. Un médico, profesional clínico, o veterinario ordinariamente capacitado puede determinar fácilmente y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para lograr la concentración del fármaco dentro del rango que produce una eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco para sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, el equilibrio, y la eliminación de un fármaco. La dosis de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra a animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, es preferiblemente aproximadamente desde 3 mg hasta aproximadamente 5 g, más preferiblemente aproximadamente desde 10 mg hasta aproximadamente 1,5 g por persona por día, dividido preferiblemente en 1 a 3 dosis individuales, que pueden, por ejemplo ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis para un adulto.

45 La invención se relaciona también con una combinación de un compuesto de fórmula (I) con uno o más agentes terapéuticamente activos. Por consiguiente, se puede administrar un compuesto de fórmula (I) solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, terapia de combinación posible que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos de una manera escalonada o en forma independiente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros agentes terapéuticos.

55 Un compuesto de fórmula (I) puede además o adicionalmente ser administrado especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estos. Igualmente es posible una terapia de largo plazo como una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapias para mantener el estado del paciente después de la regresión tumoral, o incluso una terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar en combinación con otros compuestos anti-proliferativos. Estos compuestos anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/reducen una actividad de proteína quinasa o lípido quinasa; compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina amino-peptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos anti-proliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; inhibidores de proteína del huso de quinesina; inhibidores de MEK; leucovorina; aglutinantes EDG; compuestos contra la leucemia; inhibidores de ribonucleótido reductasa; inhibidores de S-adenosil-metionina descarboxilasa; esteroides angiostáticos; corticosteroides; otros compuestos quimioterapéuticos (como se define más adelante); compuestos fotosensibilizantes.

Además, alternativamente o adicionalmente, se pueden utilizar en combinación con otros enfoques de tratamiento de tumores, incluyendo cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo, con corticosteroides, hormonas, o se pueden utilizar como radiosensibilizantes.

El término "inhibidor de aromatasa", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos de androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, en especial amino-glutetimida, roglitimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FEMARA o FEMAR. La amino-glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasa, es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-estrógeno", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en el documento US 4.659.516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un anti-estrógeno es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno" como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en el documento US 4.636.505.

El término "agonista de gonadorelina" como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en el documento US 4.100.274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en el documento US 5.843.901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I" como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (el compuesto A1 de La Publicación Internacional Número WO 99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

El término "inhibidor de topoisomerasa II" como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. El tenipósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADIRBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

El término "compuesto activo de microtúbulos" se refiere a los compuestos estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero sin limitarse a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina, especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colquicina, y epotilonas y derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R. P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en el documento US 5.010.099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en los documentos WO 98/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

El término "compuesto alquilante", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CICLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

El término "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a los compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen una actividad anti-proliferativa. Esto incluye los compuestos que se dan a conocer en La Publicación Internacional WO 02/22577, en especial N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxi-etil)]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]2E-2-propenamida y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además incluye en especial el ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA). Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y los compuestos que se dan a conocer en documento US 6.552.065, en particular, N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxi-etil)]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en especial la sal de lactato.

El término "anti-metabolito anti-neoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-Fluoro-uracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR.

El término "compuesto de platino" como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de proteína o lípido quinasa"; o una "actividad de proteína o lípido fosfatasa"; o "compuestos anti-angiogénicos adicionales", como se utiliza en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de tirosina quinasa c-Met y/o los inhibidores de serina y/o treonina quinasa, o inhibidores de lípido quinasa, por ejemplo,

- a) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de PDGFR, en especial los compuestos que inhiben al receptor de PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;
- 5 b) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);
- c) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de IGF-IR, en especial los compuestos que inhiben la actividad de la quinasa del receptor de IGF-I, tales como los compuestos que se dan a conocer en la
- 10 Publicación Internacional WO 02/092599, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;
- d) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de tirosina quinasa receptora de Trk, o inhibidores de la familia de efrina quinasa;
- e) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben La actividad de la familia de tirosina quinasa receptora de Axi;
- 15 f) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de La tirosina quinasa receptora de Ret;
- g) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben La actividad de la tirosina quinasa receptora de Kit/SCFR, por ejemplo, imatinib;
- h) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben La actividad de las tirosina quinasa receptoras de c-Kit (parte de la familia de PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben La actividad de la familia de tirosina quinasa receptora de c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor de c-Kit, por ejemplo, imatinib;
- 20 i) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de La familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, BCR-Abl quinasa), y mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; Po173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825);
- 25 j) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia de la proteína quinasa C (PKC) y Raf de las serina/treonina quinasa, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y de la familia Ras/MAPK, y/o los miembros de La familia quinasa que depende de ciclina (CDK), y son en especial aquellos derivados de estaurosporina que se dan a conocer en el documento US 5.093.330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional WO 00/09495; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (un inhibidor de CDK);
- 30 k) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben La actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, incluyendo mesilato de Imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular ($M_r < 1500$), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de bencilidenmalonitrilo, o de la clase de compuestos de S-aril-benceno-malonitrilo o de bisustrato quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de
- 35 Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina 844; enantiómero (+) de Tirfostina B44; Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957, y adafostina (adamantil-éster del ácido 4-[[[(2,5-dihroxifenil)metil]amino}benzoico; NSC 680410, adafostina);
- 40 l) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de La familia del factor de crecimiento epidérmico de las tirosina quinasa receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros) y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, que son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de tirosina quinasa receptora de EGF, por ejemplo, el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4, o que se enlazan con EGF o con los ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en la Publicación internacional WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP O 566 226, EP O 787 722, EP O 837 O63, US 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), WO
- 50

96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab (HerCeptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrol-2,3-dihidropirimidina, los cuales se dan a conocer en la Publicación internacional WO 03/013541; y

5 m) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben La actividad de quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o que se enlazan con HGF;

n) compuestos de dirigen, reducen, o inhiben la actividad de La tirosina quinasa receptora de Ron.

10 Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen los compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionados con La inhibición de la proteína o Jipido quinasa, por ejemplo, talidomida (THALOMID) y TNP-470.

El término "compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una proteína o Jipido fosfatasa" incluye, pero no se limita a, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, ácido ocaidaico o un derivado del mismo.

15 El término "compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular" incluye, pero no se limita a, por ejemplo, ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocopherol o α -, γ - o δ -tocotrienol.

20 El término "inhibidor de ciclooxigenasa", como se utiliza en La presente invención, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 2-aril-amino-fenil-acético sustituido con 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-aril-amino-fenil-acético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético, lumiracoxib.

25 El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, ácido etidróico, clodróico, tiludróico, pamidróico, alendróico, ibandróico, risedróico, y zoledróico. "El ácido etidróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada DIDRONEL. El "ácido clodróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONEFOS. El "ácido tiludróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada SKELID. El "ácido pamidróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AREDIA™. El "ácido alendróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FOSAMAX. El "ácido ibandróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONDRANAT. El "ácido risedróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ACTONEL. El "ácido zoledróico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOMETA. El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben el objetivo mamífero de rapamicina (mTOR), y que posee una actividad anti-proliferativa, tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (CertiCan™), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de heparanasa", como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una linfocina o interferones, por ejemplo, interferón γ .

40 El término "inhibidor de isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben La actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de farnesil transferasa" por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

45 El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de La telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa, son especialmente los compuestos que inhiben al receptor de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

El término "inhibidor de metionina amino-peptidasa", como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de metionina amino-peptidasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de metionina amino-peptidasa son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade™) y MLN 341.

5 El término "inhibidor de metaloproteinasa de la matriz" o ("inhibidor de MMP"), como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo oralmente biodisponible marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MM1270B o AAJ996.

10 El término "compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, inhibidores de tirosina quinasa de tipo FMS, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa de tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabino-furanosil-citosina (ara-c) y bisulfano; e inhibidores de ALK, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico.

15 El término "compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa de tipo FMS (Flt-3R)" son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de la quinasa receptora de Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

20 El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la ruta del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alilamino, 17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG, 17-DMAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; inhibidores de radicol y HDAC; IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conform Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®), AUY922 de Novartis.

25 El término "anticuerpos anti-proliferativos", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos, siempre que éstos exhiban la actividad biológica deseada.

35 El término "compuestos anti-leucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado de 2'-alfa-hidroxi-ribose (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercapto-purina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), se pueden utilizar los compuestos de la fórmula (I) en combinación con terapias estándar para leucemia, en especial en combinación con las terapias empleadas para el tratamiento de AML. En particular, se pueden administrar compuestos de fórmula (I) en combinación con, por ejemplo, los inhibidores de farnesil-transferasa y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.

40 Los "antagonistas del receptor de somatostatina", como se utilizan en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, tratan, o inhiben al receptor de somatostatina, tales como octreotida, y SOM230.

45 Los "enfoques que dañan las células tumorales" se refiere a enfoques tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" mencionado anteriormente y de aquí en adelante, significa radiación ionizante que se presenta ya sea como rayos electromagnéticos (tales como rayos-X y rayos gamma), o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, terapia de radiación y es conocida en el arte. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Editores, 4a. Edición, Vol. 1, páginas 248 - 275 (1993).

El término "enlazadores de EDG", como se utiliza en la presente, se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tales como FTY720.

50 El término "inhibidores de la proteína del huso de quinesina" es conocida en el medio e incluye SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx.

El término "inhibidores de MEK" es conocido en el medio e incluye ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina.

El término "inhibidores de ribonucleótido reductasa" incluye, pero no se limita a, análogos de nucleósido de pirimidina o purina que incluyen, pero no se limitan a, fludarabina y/o citosina arabinósido (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluoro-uracilo, cladribina, 6-mercapto-purina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxiaurea o los derivados de 2-hidroxi-1H-isoindolol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncológica, Vol. 33, Número 8, páginas 953 - 961 (1994).

El término "inhibidores de S-adenosil-metionina descarboxilasa", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en el documento US 5.461.076.

También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales VEGF/VEGFR, que se dan a conocer en La Publicación Internacional WO 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, el succinato, o en los documentos WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquéllos descritos por Prewett et al., Cancer Res, Volumen 59, páginas 5209 - 5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci EUA, Vol. 93, páginas 14765 - 14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, páginas 3209 - 3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, Número 1, páginas 14 - 21 (1999); en las Publicaciones Internacionales WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATIN, descrita por O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, páginas 315 - 328 (1994); ENDOSTATIN, descrita por O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, páginas 277 - 285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos receptores anti-VEGF, por ejemplo, rhuMAB y RHUFab, aptámero del VEGF, por ejemplo, Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 del VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

"Terapia fotodinámica" como se utiliza en la presente invención, se refiere a una terapia que utiliza ciertos compuestos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como, por ejemplo, VISUDYNE y porfímero de sodio.

"Esteroides angiostáticos" como se utilizan en la presente invención, se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17- α -hidroxi-progesterona, corticosterona, desoxi-corticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

"Corticosteroides", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, compuestos tales como, por ejemplo, flucinolona, dexametasona; en particular en la forma de implantes.

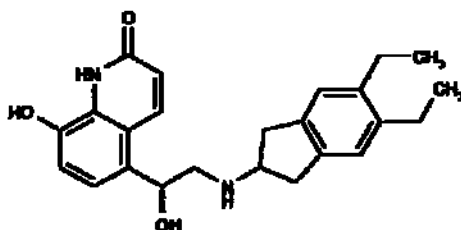
"Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vegetales, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, Preferiblemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos anti-sentido o derivados de oligonucleótidos; shARN o siARN; o compuestos varios, o compuestos con otros mecanismos de acción o desconocido.

Un compuesto de fórmula (I) también se puede utilizar en combinación con una o más sustancias farmacológicas adicionales seleccionadas del grupo de sustancias de farmacológicas anti-inflamatorias; sustancias farmacológicas antihistamínicas; sustancias farmacológicas broncodilatadoras, NSAID; antagonistas de los receptores de quimioquina.

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos co-terapéuticos para uso en combinación con tales otras sustancias farmacológicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como aquéllas mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio de reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con tales otra sustancia farmacológicas en una composición farmacéutica, o se puede administrar en forma separada (es decir, antes, en forma simultánea con, o después de la otra sustancia farmacológica). De conformidad con lo anterior, la invención incluye una combinación de un compuesto de la fórmula (I) con una o más sustancias farmacológicas adicionales seleccionadas del grupo de las sustancias farmacológicas anti-inflamatorias; sustancias farmacológicas antihistamínicas; sustancias farmacológicas broncodilatadoras, antagonistas de NSAID de receptores de quimioquina; dicho compuesto de la fórmula (I) y dicha sustancia farmacológica estando en la misma o diferente composición farmacéutica.

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, los agonistas del receptor glucocorticoide no esteroideos, tales como aquéllos descritos en las Publicaciones Internacionales WO 00/00531,

WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; antagonistas de LTB₄, tales como LY293111, CGSo25019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y aquéllos descritos en el documento US 5451700; antagonistas de LTD₄, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® de GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V- 11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering- Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (vernalís), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquéllos que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; agonistas de A_{2a}, tales como aquéllos que se dan a conocer en los documentos EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; los antagonistas de A_{2b}, tales como aquéllos descritos en la Publicación Internacional WO 02/42298; y agonistas del adreno-receptor beta-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de la Publicación Internacional WO 0075114, preferiblemente compuestos de los Ejemplos de la misma, en especial un compuesto de la fórmula:



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de la Publicación internacional WO 04/16601, y también los compuestos de la Publicación Internacional WO 04/033412.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anti-colinérgicos o anti-muscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquéllos descritos en los documentos WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 y WO 04/018422.

Los receptores de quimioquina adecuados incluyen, por ejemplo, CCR-1 CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5, tales como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amonio (TAK-770), y antagonistas de CCR-5 descritos en los documentos US 6166037 (particularmente en las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente en la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente en la reivindicación 9), y en WO 04/018425 y WO 04/026873.

Las sustancias farmacológicas anti-histamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina así como las que se dan a conocer en los documentos WO 03/099807, WO 04/026841 y JP 2004107299.

Los agentes terapéuticos para la posible combinación son especialmente uno o más compuestos anti-proliferativos, citostáticos, o citotóxicos, por ejemplo uno o varios agentes seleccionados del grupo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, un inhibidor de una proteína quinasa, especialmente de una proteína quinasa de serina/treonina, tal como una proteína quinasa C, o de una proteína quinasa de tirosina, tal como la tirosina quinasa receptora del EGF, por ejemplo, Iressa®, la tirosina quinasa receptora de VEGF, por ejemplo, PTK787 o Avastina®, un anticuerpo contra el ligando de VEGF, o la tirosina quinasa receptora del PDGF, por ejemplo, STI571 (Glivec®), PI3K (tal como BEZ235 de Novartis) e inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, RAD001, una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF-β o IFN-β, un inhibidor de aromatasa, por ejemplo, letrozol (Femara®) o anastrozol, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, anti-estrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, tales como irinotecano, inhibidores de topoisomerasa II,

agentes activos en microtúbulos, por ejemplo, paclitaxel o una epotilona, agentes alquilantes, anti-metabolitos anti-proliferativos, tales como gemcitabina o capecitabina, compuestos de platino, tales como carboplatino o cis-platino, bisfosfonatos, por ejemplo, AREDIA® o ZOMETA®, y anticuerpos monoclonales, por ejemplo, contra HER2, tales como trastuzumab.

5 La estructura de los agentes activos identificada por números de código, nombres genéricos o comerciales, se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). Los compuestos anteriormente mencionados, que pueden ser usados en combinación con un compuesto de la fórmula I se pueden preparar y administrar como se describe en el arte, tal como en los documentos citados anteriormente.

10 Por consiguiente, la invención se refiere, en una forma de realización adicional a una combinación, particularmente a una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y un segundo agente terapéuticamente activo, para administración simultánea o secuencial. El agente terapéutico adicional preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de un agente contra el cáncer; un agente anti-inflamatorio.

15 La invención se refiere además a un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responda a una tirosina quinasa c-Met, especialmente un trastorno o enfermedad proliferativa, en particular un cáncer, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad efectiva de una combinación de agentes farmacéuticos, que comprenden: (a) un compuesto de la fórmula (I); y (b) uno o más agentes farmacéuticamente activos, a un individuo que requiera el mismo, especialmente un humano.

20 La invención se refiere además al uso de una combinación de agentes farmacéuticos que comprende: (a) un compuesto de la fórmula (I); y (b) uno o mas agentes farmacéuticamente activos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responde a una tirosina quinasa c-Met, en especial a un trastorno o enfermedad proliferativa, en particular un cáncer.

25 La invención se refiere además al uso de una combinación de agentes farmacéuticos, que comprende: (a) un compuesto de la fórmula (I); y (b) uno o más agentes farmacéuticamente activos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que responda a una tirosina quinasa c-Met, especialmente a un trastorno o enfermedad proliferativa, en particular un cáncer.

30 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de La fórmula (I); y (b) un agente farmacéuticamente activo; y (c) un vehiculo farmacéuticamente aceptable, en donde al menos un agente farmacéuticamente activo es un producto terapéutico contra el cáncer.

La presente invención se refiere además a un empaque o producto comercial que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (I); y (b) una formulación farmacéutica de un agente farmacéuticamente activo para uso simultáneo, concurrente, separado, o secuencial; en donde al menos un agente farmacéuticamente activo es un producto terapéutico contra el cáncer.

35 También son posibles combinaciones de dos o más compuestos de la administración secuencial, separada, y simultánea, preferiblemente de tal manera que los fármacos componentes de la combinación muestren un efecto terapéutico conjunto que excede al efecto encontrado cuando se usan los fármacos componentes de la combinación en forma independiente en intervalos de tiempo tan grandes que no se pueda encontrar un efecto mutuo sobre su eficiencia terapéutica, siendo especialmente preferido un efecto sinérgico.

40 El término "retraso en el avance", como se utiliza en la presente invención, significa la administración de la combinación a pacientes que están en una etapa previa o en una fase temprana, de la primera manifestación o una recaída de la enfermedad que está siendo tratada, en la cual los pacientes, por ejemplo, se diagnostica una forma previa de la enfermedad correspondiente o en la cual los pacientes están en una condición, por ejemplo, durante un tratamiento médico o una condición resultante de un accidente, bajo la cual sea probable que se desarrolle la enfermedad correspondiente.

45 El término "conjuntamente activo terapéuticamente" o "efecto terapéutico conjunto" significa que los compuestos se pueden suministrar en forma separada (en una forma crónicamente escalonada, especialmente una forma específica en secuencia) en intervalos de tiempo tales que ellos preferiblemente, en un animal de sangre caliente, especialmente un humano, que se va a ser tratado, aún muestra una interacción (preferiblemente sinérgica) (efecto terapéutico conjunto). Un efecto terapéutico conjunto puede, entre otras cosas, ser determinado haciendo seguimiento a los niveles en sangre, lo que muestra que ambos compuestos están presentes en la sangre de un humano que va a ser tratado al menos durante ciertos intervalos de tiempo.

El término "farmacéuticamente efectivo" preferiblemente se refiere a una cantidad que es terapéuticamente, o en un sentido más amplio también profilácticamente efectivo contra el avance de una enfermedad o trastorno como se divulga aquí.

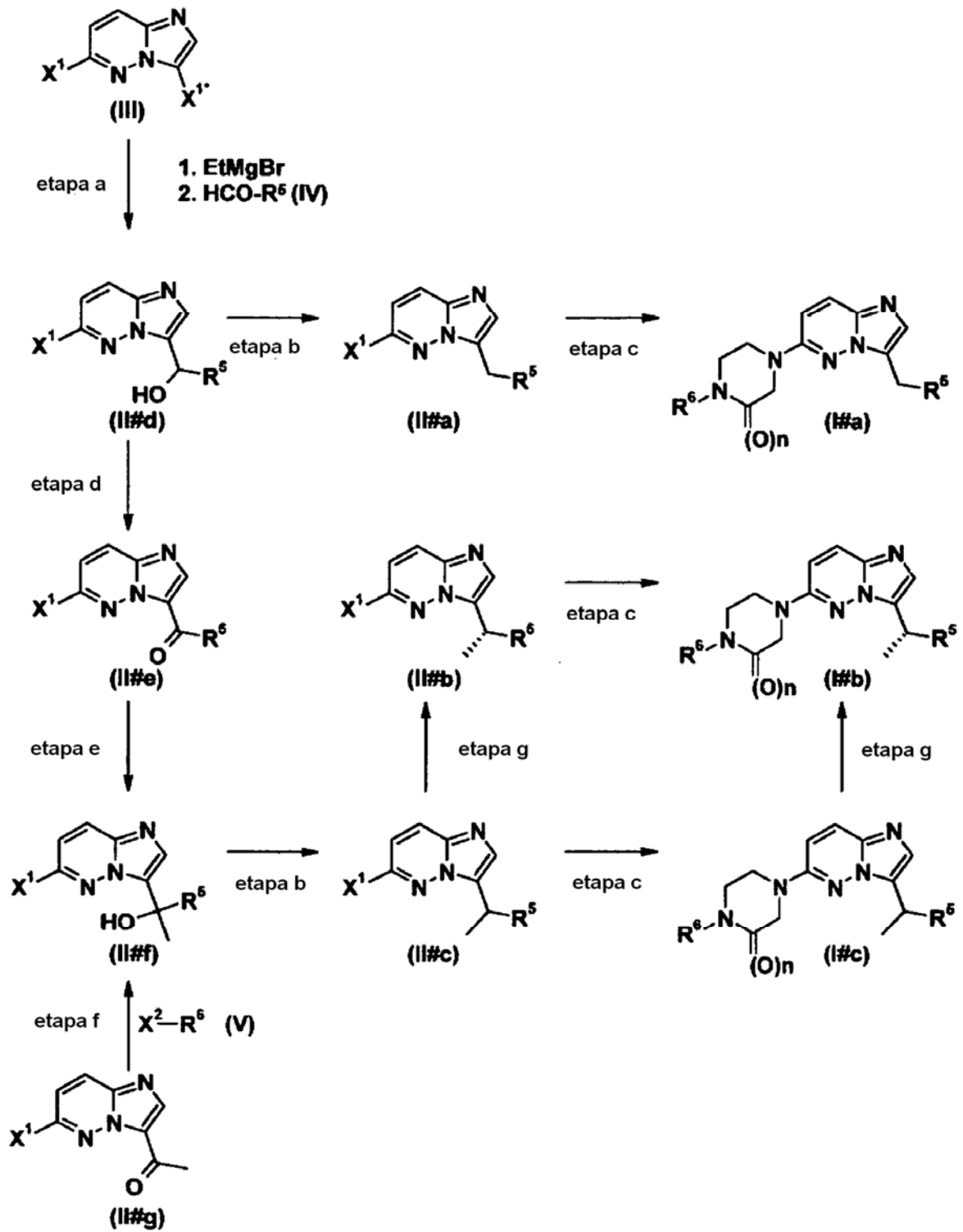
5 El término "un paquete comercial" o "un producto", como se utiliza en la presente invención, define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que los componentes (a) y (b) como se definió anteriormente, se pueden dosificar en forma independiente o por medio del uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades características de los componentes (a) y (b), es decir, en forma simultánea o en diferentes lapsos de tiempo. Además, estos términos incluyen un empaque comercial que comprende (especialmente que combina) como componentes de los ingredientes activos (a) y (b), junto con instrucciones para uso simultáneo, secuencial (escalonados cronológicamente, en una secuencia específica de tiempo, preferencialmente) o (menos preferiblemente) o separado del mismo, en el retraso del avance o en el tratamiento de una enfermedad proliferativa. Las partes del kit de partes pueden por lo tanto, por ejemplo, ser administradas en forma simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes lapsos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, se escogen los intervalos de tiempo de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría por medio del uso únicamente de uno cualquiera de los componentes de la combinación (a) y (b) (como se pueda determinar de acuerdo con métodos estándar). La proporción de las cantidades totales del compañero de combinación (a) con el compañero de combinación (b) que van a ser administrados en la preparación combinada pueden ser variada, por ejemplo, con el propósito de hacer frente a las necesidades de una sub-población de pacientes que va a ser tratada, o con las necesidades de un paciente individual, con diferentes necesidades pueden ser debidas a la enfermedad particular, edad, sexo, peso corporal, etc., de los pacientes. Preferiblemente, existe al menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejoramiento mutuo del efecto de los compañeros de combinación (a) y (b), en particular un efecto más que aditivo, que por lo tanto podría ser logrado con dosis menores de cada uno de los fármacos combinados, respectivamente, que las tolerables en el caso del tratamiento con los fármacos individuales únicamente sin combinación, produciendo efectos ventajosos adicionales, por ejemplo, menos efectos secundarios o un efecto terapéutico combinado en una dosis no efectiva de uno o de ambos compañeros de la combinación (componentes) (a) y (b), y de muy preferiblemente, un sinergismo fuerte de los compañeros de la combinación (a) y (b).

30 Tanto en el caso del uso de la combinación de los componentes (a) y (b), del empaque comercial, también es posible cualquier uso simultáneo, en secuencia, y separado, significando que los componentes (a) y (b) se pueden administrar en un lapso de tiempo en forma simultánea, seguida por la administración de solamente un componente con menor toxicidad para el huésped ya sea cronológicamente, por ejemplo, más de 3 a 4 semanas de dosificación diaria, en un lapso de tiempo posterior, y subsiguientemente el otro componente o la combinación de ambos componentes en un lapso del tiempo incluso posterior (en posteriores cursos de tratamientos de combinación de fármacos para un efecto óptimo) o similares.

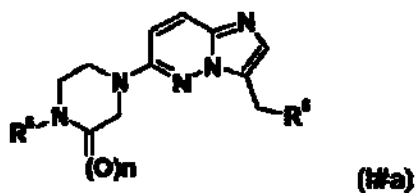
35 En un aspecto adicional, la invención se refiere a métodos para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) y de compuestos intermedios del mismo. Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar por medio de procesos que, aunque no se aplican aquí para los nuevos compuestos de la presente invención, en donde por consiguiente, forman nuevos procesos, son conocidos por sí mismos. Los siguientes esquemas ilustran los métodos para tales preparaciones. El Esquema 1 proporciona un panorama general de las estrategias de síntesis para obtener un compuesto de la fórmula (I).

40

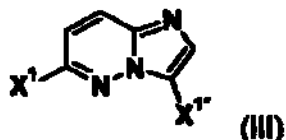
Esquema 1



Preparación de un compuesto de la fórmula (I#a)



Etapa a: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):

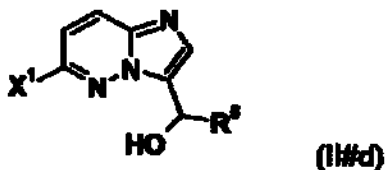


- 5 en donde X¹ representa un halógeno, en particular cloro, y X^{1*} representa un halógeno, en particular bromo, primero con un compuesto de Mg del tipo de Grignard, en particular EtMgBr, seguido por una reacción con un aldehído de fórmula (IV) para obtener un compuesto de la fórmula (II#d):



en donde R⁵ es como se define aquí, y

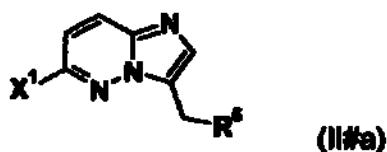
Etapa b: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II#d):



10

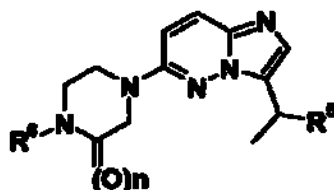
en donde los sustituyentes son como se definen aquí, con un agente reductor, tal como una combinación de ácido hipofosfórico y yodo, para obtener un compuesto de la fórmula (II#a), y

Etapa c: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II#a):

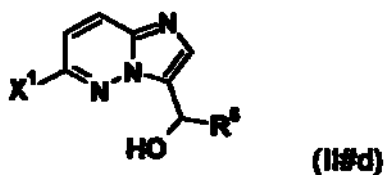


- 15 en donde los sustituyentes son como se definen aquí, con una amina de fórmula R¹R²NH₂, preferiblemente, un derivado de piperazina o piperazinona, en presencia de KF o KF y N-etil-di-isopropil-amina, en un solvente orgánico, preferiblemente, N-metil-pirrolidona, para obtener un compuesto de fórmula (I#a).

Preparación de un compuesto de fórmula (I#c)



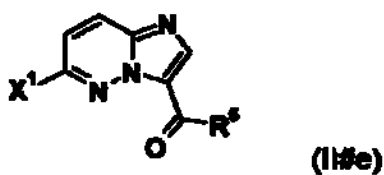
Etapa d: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II#d):



en donde los sustituyentes son como se definen aquí, con agentes oxidantes, tales como periodinano de Dess-Martin o ácido 2-yodo-benzoico, para obtener un compuesto de fórmula (II#e), y

Etapa e: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II#e):

5

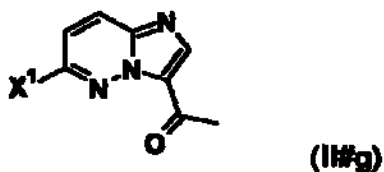


en donde los sustituyentes son como se definen aquí, con metil magnesio, para obtener un compuesto de fórmula (II#f).

o alternativamente, por:

Etapa f: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II#g):

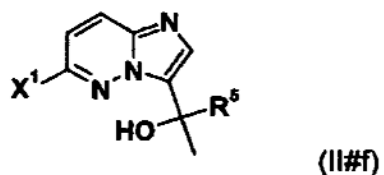
10



en donde los sustituyentes son como se definen aquí, con una especie de organolitio obtenida a partir de $X^2 - R^5$ (V) (en donde X^2 es H o de una manera alternativa podría ser halógeno, tal como Br o I) y diisopropil-amida de litio o butil litio, para obtener un compuesto de fórmula (II#f);

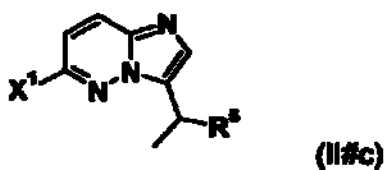
y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II#f);

15



en analogía la Etapa b, para obtener un compuesto de fórmula (II#c);

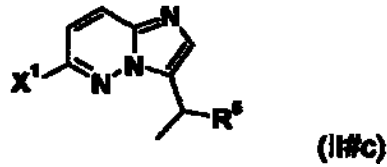
y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II#c):



en analogía la Etapa c, para obtener un compuesto de fórmula (II#c).

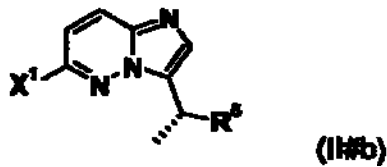
Preparación de un compuesto de fórmula (I#b)

Etapa g: Separar los enantiómeros de un compuesto de fórmula (I#c):



5 en donde los sustituyentes son como se definen aquí, utilizando cromatografía quiral, para obtener un enantiómero puro de fórmula (I#b);

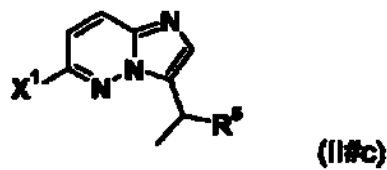
y hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I#b):



en analogía la Etapa c, para obtener un compuesto de fórmula (I#b).

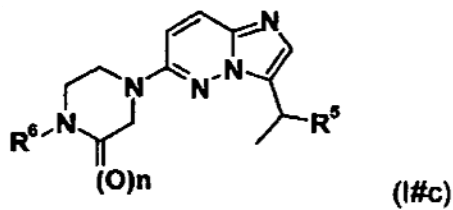
o alternativamente:

10 Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I#c):



en analogía la Etapa c, para obtener un compuesto de fórmula (I#c);

y separar los enantiómeros de un compuesto de fórmula (I#c):



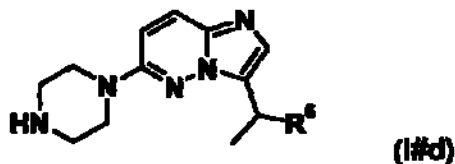
15 en analogía con la Etapa g, para obtener un compuesto de fórmula (I#b).

Esquema 2



Preparación alternativa de un compuesto de fórmula (I#e)

Etapa h: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I#d):



5 con agentes alquilantes o de acilación (preferiblemente acilación), tal como un cloruro de acetilo o formato de 4-nitro-fenilo, o clorofornato de metilo, en presencia de una base orgánica, tal como piridina, para obtener un compuesto de fórmula (I#e).

Condiciones de Reacción

10 Donde se presentan temperaturas aquí anteriormente o más adelante, tiene que añadirse la palabra "aproximadamente", ya que desviaciones menores de los valores numéricos dados, por ejemplo variaciones de ± 10 % son tolerables. Todas las reacciones pueden tener lugar en la presencia de uno o más diluyentes y/o solventes. Los materiales de partida se pueden utilizar en cantidades equimolares; alternativamente, se puede utilizar un compuesto en exceso, por ejemplo que actúa como solvente o para desplazar el equilibrio o para acelerar en general las velocidades de reacción. Se pueden añadir auxiliares de reacción, tales como ácidos, bases o catalizadores, en cantidades adecuadas, como se conoce en el arte, requeridos por una reacción y en línea con procedimientos generalmente conocidos.

15 Grupos Protectores

20 Si se requiere o necesita proteger uno o más grupos funcionales diferentes, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino, sulfhidrilo o similares, en un material de partida como se describe aquí o en cualquier otro precursor, ya que ellos no toman parte en la reacción o no alteran la reacción, éstos son grupos que se utilizan usualmente en la síntesis de compuestos peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores son grupos que ya no están presentes en los compuestos finales una vez que son removidos, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes y que no son grupos protectores en el sentido utilizado aquí que son grupos que se añaden a un material de partida o en una etapa intermedia y se remueven para obtener un compuesto final. También en el caso de conversiones de un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I), se pueden introducir y remover grupos protectores, si es útil o se requiere.

30 Los grupos protectores pueden estar ya presentes en los precursores y deben proteger los grupos funcionales comprometidos contra reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Una característica de los grupos protectores es que ellos se prestan por sí mismos fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, para remover, típicamente mediante acetólisis, protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis, o también por medio de actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, que grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y más adelante.

35 La protección de tales grupos funcionales por tales grupos protectores, la protección de los grupos en sí mismos, y sus reacciones de remoción se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weil, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H. -D. Jakubke y H. Jescheit, Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

45 Las sales de un compuesto de fórmula (I) con un grupo formador de sales se pueden preparar en una forma ya conocida. Se pueden obtener por lo tanto sales de adición ácida de compuestos de fórmula (I), por tratamiento con un ácido o con un reactivo adecuado de intercambio aniónico. También se puede convertir una sal con dos moléculas del ácido (por ejemplo un dihalogenuro de un compuesto de fórmula (I)) en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta fundición, o, por

ejemplo calentando un sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 130°C a 170°C, expulsando una molécula del ácido por molécula de un compuesto de fórmula (I). Las sales pueden ser usualmente convertidas en compuestos libres, por ejemplo, por tratamiento con compuestos básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, o hidróxidos de metal alcalino, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diaesterómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes en una forma ya conocida por medio de métodos de separación adecuados. Por ejemplo, las mezclas diaesteroméricas se pueden separar en sus diaesterómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en solventes, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto de partida, o bien en el mismo compuesto de fórmula (I). Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaesteroméricas, por ejemplo mediante formación de una sal con un ácido quirál enantioméricamente puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo por medio de HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

Se debe enfatizar que también pueden tener lugar reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo a nivel de los compuestos intermedios apropiados (y por lo tanto, son útiles en la preparación de los materiales de partida correspondientes).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance. En los Ejemplos proporcionados, las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. Además, si no se indica otra cosa, las condiciones de HPLC analítica son las siguientes:

20 Condiciones 1:

El flujo es de 2 mL/minuto de acetonitrilo y agua (ambos + TFA al 0,1 %).

0 - 8,0 min: 2 % a 100 % de acetonitrilo.

8,0 a 10,0 min: 100 % de acetonitrilo.

Columna: Cromolith Performance, RP-18e, 4,6 x 100 mm, de Merck.

25 Condiciones 2:

El flujo es de 0,7 mL/minuto de 20 % de N-hexano y 80 % de etanol.

Columna: Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm, de Daicel.

Condiciones 3:

El flujo es de 0,7 mL/minuto del 20 % de N-hexano normal y 80 % de etanol.

30 Columna: Chiralcel OJ, 4,6 x 250 mm, de Daicel.

Condiciones 4:

El flujo es de 2 mL/minuto de acetonitrilo y agua (ambos + TFA al 0,1 %).

0 a 2,2 min: del 5 % a 95 % de acetonitrilo.

2,2 a 2,7 min: 95 % de acetonitrilo.

35 2,7 a 2,9 min: del 95 % a 5 % de acetonitrilo.

2,9 - 3,5 min: 5 % de acetonitrilo.

Columna: Sunfire C18, 3,5 µm, 2,1 x 20 mm, de Waters.

Condiciones 5:

El flujo es de 2 mL/minuto de acetonitrilo y agua (ambos + ácido fórmico al 0,1 %).

0 - 8,0 min: del 2 % a 100 % de acetonitrilo.

8,0 - 10,0 min: 100 % de acetonitrilo.

Columna: Cromolith Performance, RP-18e, 4,6 x 100 mm, de Merck.

5 Pre-columna: Cromolith Performance, RP-18e, 4,6 x 5 mm, de Merck.

Condiciones 6:

El flujo es de 2 mL/minuto de acetonitrilo y agua (ambos + TFA al 0,1 %).

0 - 2,2 min: 5 % a 95 % de acetonitrilo.

2,2 - 2,7 min: 95 % de acetonitrilo.

10 Columna Atlantis T3, 3 µm, 4,6 x 30 mm, de Waters.

En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

atm. Atmósfera

DCM dicloro-metano

DMF N,N-dimetil-formamida

15 DMSO dimetil sulfóxido

eq. equivalente(s)

Et₂O dietil-éter

EtOAc acetato de etilo

h hora(s)

20 HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento

HV alto vacío

LDA di-isopropil-amida de litio

MeOH metanol

Min minuto(s)

25 mL mL(s)

MPLC cromatografía líquida de presión media

MS espectrometría de masas

MW microondas

n-BuLi n-butillitio

NMP N-metil-pirrolidinona
 RM mezcla de reacción
 RT temperatura ambiente
 SPE extracción en fase sólida

5 TBME metil tert butil éter

TFA ácido trifluoro-acético

THF tetrahidrofurano

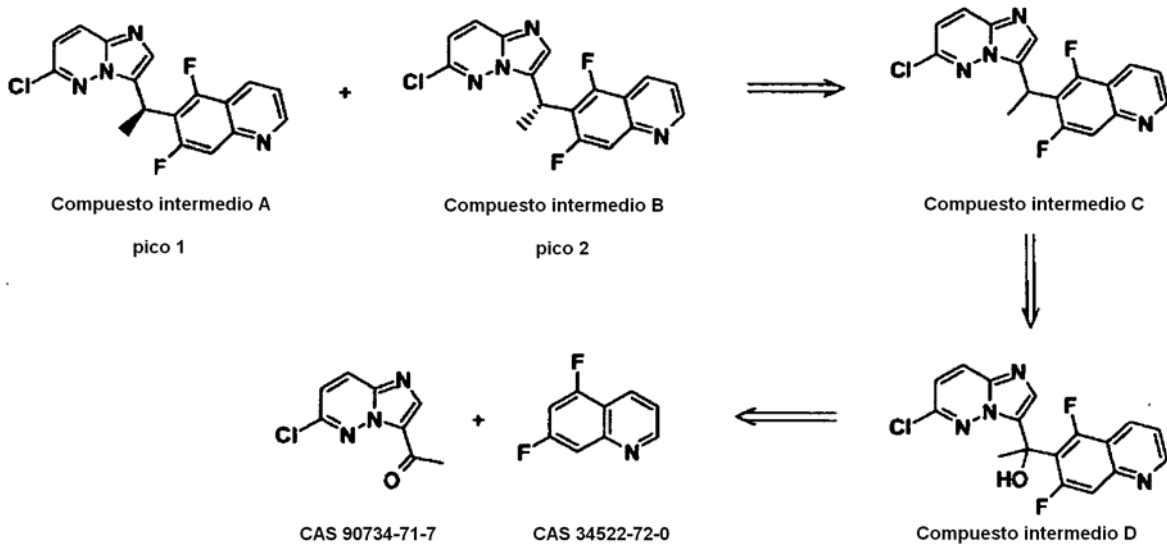
T_R tiempo de retención

UPLC cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento

10 UV ultravioleta

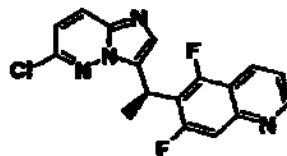
Síntesis de compuestos intermedios:

Síntesis de los compuestos intermedios A, B, C y D:



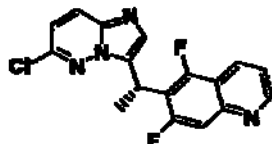
Compuesto intermedio A

15 6-[(R)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina



Compuesto intermedio B

6-[(S)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina



5 Los compuestos del título se obtienen a partir de la separación quiral de (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 10,0 g, 28,5 mmoles) utilizando HPLC preparativa (columna: AD-H Temperatura: 40°C; fase móvil: metanol/CO₂ = 40/60, velocidad de flujo: 3 mL / minuto; contrapresión: 150 bar) como sólidos de color blancos:

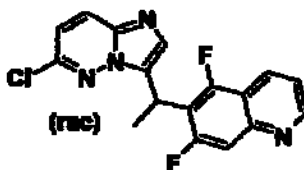
Compuesto intermedio A (pico 1): (t_R 3,60 min (condiciones 1), t_R 9,76 min (condiciones 2), RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.93 (d, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.25 (d, 1H); 5.06 (q, 1H); 1.88 (d, 3H)).

10 Compuesto intermedio B (pico 2): (t_R 3,60 min (condiciones 1), t_R 10,87 min (condiciones 2), RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.93 (s, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.25 (d, 1H); 5.06 (q, 1H); 1.88 (d, 3H)).

Compuesto intermedio C

(rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina

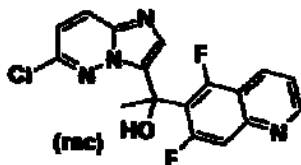
15



20 Se disolvió (rac)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etanol (Compuesto intermedio D, 23,2 g, 637 mmoles) en ácido acético (317 mL), y se introdujo en 23 viales reactores para microondas. Se añadieron luego yoduro (2,11 g x 23,191 mmoles), seguido por H₃PO₂ al 50 % (2.28 mL x 23, 464 mmoles) dentro de cada vial. Luego fueron sometidos a irradiación con microondas durante 5 min a 150°C. Las RM combinadas se concentraron al vacío, y se diluyó el residuo con agua, se basificó por medio de una solución de NaOH 4 M, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se unieron las fases orgánicas y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se removió el solvente. Se trituró el residuo con diisopropiléter. Se retiró por medio de filtración el precipitado formado para dar un sólido color beige (t_R 3,60 min (condiciones 1), t_R 9,76/10,87 min (condiciones 2), MH⁺ 345, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.93 (d, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.25 (d, 1H); 5.06 (q, 1H); 1.88 (d, 3H)).

Compuesto intermedio D

(rac)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etanol

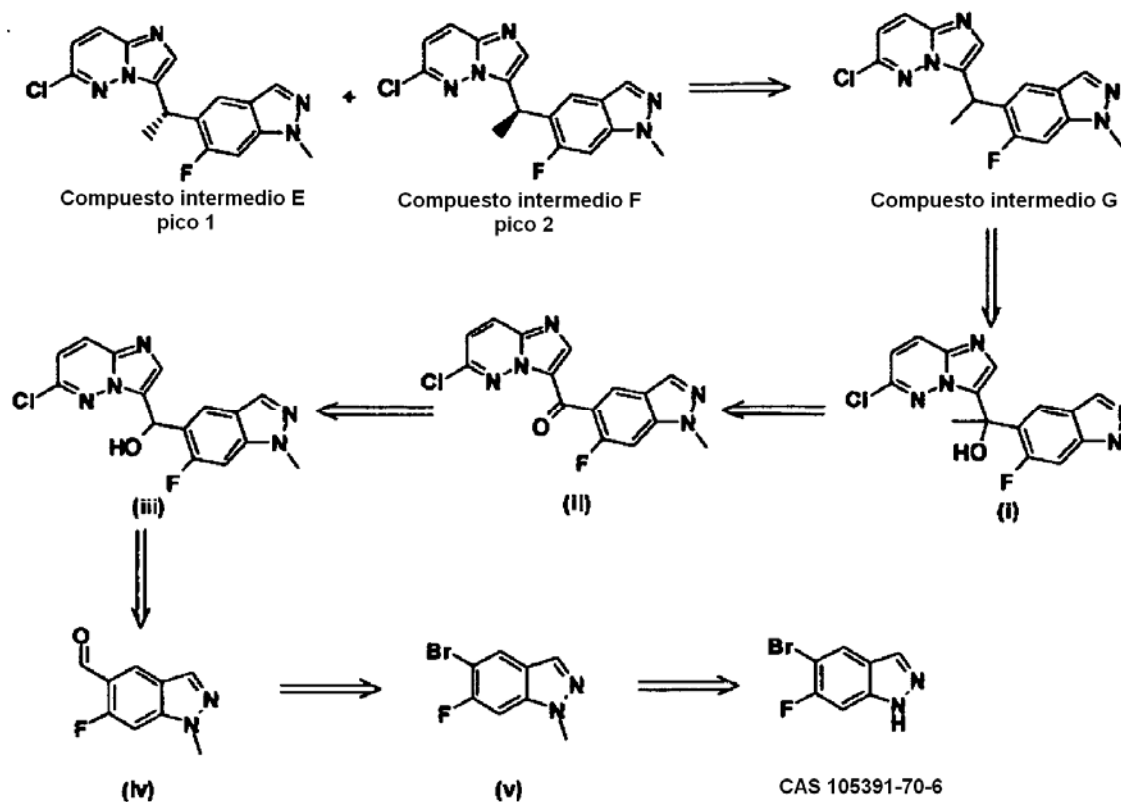


30 Se añadió una solución de 5,7-difluoro-quinolina (CAS 34522-72-0, 18.57 g, 112 mmoles) en tetrahidrofurano seco (120 mL) gota a gota a una solución recientemente preparada de LDA (n-BuLi (77 mL) y diisopropil-amina (18,94 mL, 123 mmoles), en 500 mL de THF) a -78°C. Se agitó la solución a esta temperatura durante 1 hora, y luego se añadió gota a gota la solución de 1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etanona (CAS 90734-71-7, 20,0 g, 102 mmoles) en 400 mL de THF a -70°C. Después de una agitación adicional durante 45 min a -70°C hasta -30°C, se detuvo la RM con NH₄Cl 1 M, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía

35

instantánea, y luego se cristalizó en DCM para producir el compuesto del título como un sólido de color beige (t_R 2.94 min (condiciones 1), MH^+ = 361, RMN^1H en $DMSO-d_6$: 8.93 (d, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.24 (d, 1H); 6.49 (s, 1H); 2.18 (s, 3H)).

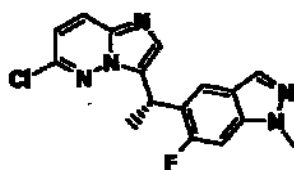
Síntesis de los compuestos intermedios E, F y G:



5

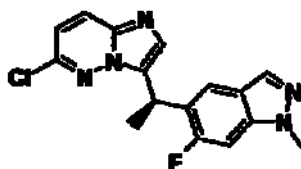
Compuesto intermedio E

6-cloro-3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazina



Compuesto intermedio F

10 6-cloro-3-[(R)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazina



15

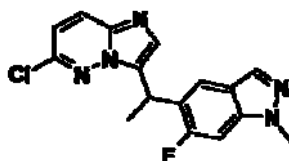
Se obtuvieron los compuestos de los títulos a partir de la separación quiral de (rac)-6-cloro-3-[1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazina (Compuesto intermedio G, 10,0 g, 30,3 mmoles) utilizando HPLC preparativa (columna: OD Sepaxcel; Temperatura: 39°C; fase móvil: metanol CO_2 = 30/70; velocidad de flujo: 3 mL / min; contrapresión: 151 bar) como sólidos de color ligeramente amarillo:

Compuesto intermedio E (pico 1): (t_R 4,04 min (condiciones 1), t_R 14,39 min (condiciones 2), RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.19 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.96 (s, 3H); 1.71 (d, 3H)).

5 Compuesto intermedio F (pico 2): (t_R 4,04 min (condiciones 1), t_R 6,40 min (condiciones 2), RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.19 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.96 (s, 3H); 1.71 (d, 3H)).

Compuesto intermedio G

(rac)-6-cloro-3-[1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazina



10 Se disolvió (rac)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etanol ((i), 21,4 g, 61,9 mmoles) en ácido acético (310 mL), y se introdujo en 20 viales de reactor de microondas. Se añadieron yoduro (2.36 g x 20, 186 mmoles), seguido por H_3PO_2 al 50 % (2,56 mL x 20, 464 mmoles) en cada vial. Luego fueron sometidos a irradiación con microondas durante 10 min a 150°C. Las RM combinadas se concentraron al vacío, y se diluyó el residuo con agua, se basificó por medio de una solución de NaOH 4 M, y se extrajo dos veces con EtOAc. Se unieron las fases orgánicas y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se removió el solvente. Se trituró el residuo con diisopropiléter. Se retiró por medio de filtración el precipitado formado para producir un sólido color beige (t_R 4.08 min (condiciones 1), t_R 14.39 /16.40 min (condiciones 2), MH^+ = 330, RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.19 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.96 (s, 3H); 1.71 (d, 3H)).

(rac)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etanol (i)

20 A una suspensión agitada de (6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(6-fluoro-1-metiletanol-5-il)-metanona ((ii), 25,45 g, 74 mmoles), y THF (4 litros), se le añadió bromuro de metil-magnesio (3 M, 43 mL) a 38°C durante 15 min. Se agitó la mezcla a 38°C durante 20 min, se enfrió la RM a RT, se la detuvo con $NaHCO_3$ 1 M, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título después de cristalización en DCM-TBME (1:2) como un sólido de color beige (t_R 3,30 min (condiciones 1); MH^+ = 346).

(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-metanona (ii)

30 A una suspensión agitada de (rac)-6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-metanol ((iii), 25,5 g, 77 mmoles), y acetona (2 litros), se le añadió ácido 2-yodoxi-benzoico (CAS 61717-82-6 44,4 g, 154 mmoles) a RT. Se agitó la mezcla durante 7 h a temperatura de reflujo, se enfrió la RM a RT y se la concentró al vacío.

Al residuo se le añadió agua (1 L), y NaOH 1 M (1 L), y se agitó la suspensión resultante durante la noche a RT. Se retiraron los cristales por filtración, se lavaron con agua (3 veces), y se secó, para producir el compuesto del título como un sólido de color beige (t_R 4.06 min (condiciones 1); MH^+ = 330,0).

(rac)-6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-metanol (iii)

35 Se suspendió 3-bromo-6-cloro-imidazo-[1,2-b]-piridazina (CAS 13526-66-4, 19,69 g, 85 mmoles) en THF (303 mL), y se añadió lentamente la solución de etil-magnesio (1 M, 102 mL), a 0 - 5°C bajo atmósfera de argón. Se agitó la RM durante 30 min a RT. Se enfrió la RM a 0°C, y se añadió lentamente la solución de 6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-carbaldehído ((iv), 15,4 g, 85 mmoles) en THF (303 mL), a 0 - 5°C. Se agitó la RM durante 2 h más a RT. Se concentró al vacío la RM. Se le añadió al residuo agua (0,5 L), y se agitó la suspensión resultante durante la noche a RT. Se retiraron por filtración los cristales, se lavó con agua (1 vez), y se secó. Al producto sin procesar se le añadió EtOAc (0,5 L), y se agitó la suspensión resultante durante la noche a RT. Se retiraron los cristales por filtración, se lavó con EtOAc (1 vez), y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color beige (t_R 3.26 min (condiciones 1); RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.22 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.37 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 5.30 (d, 1H); 2.48 (s, 3H)).

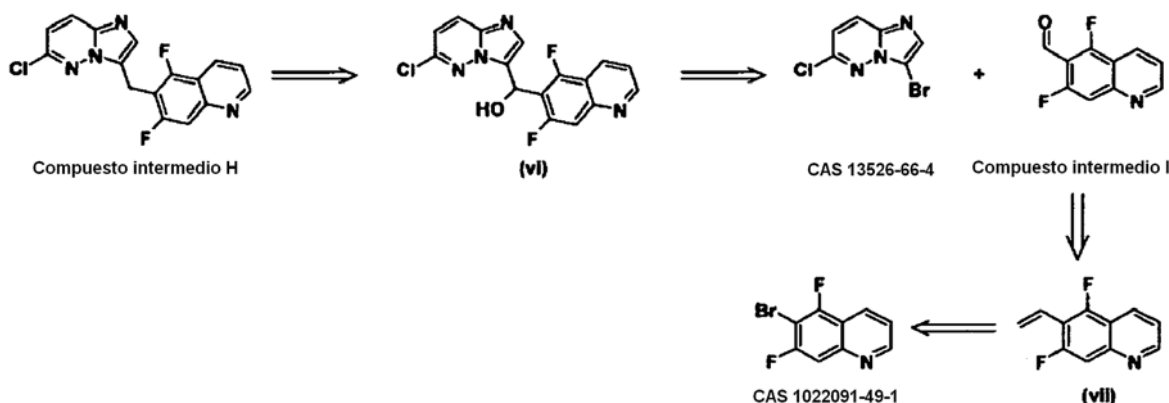
6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (iv)

Se añadió una solución 2 M de cloruro de n-butil magnesio en THF (22,4 mL, 44,8 mmoles), a tolueno (160 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, y se enfrió a -10°C . A esta solución se le añadió una solución 1,6 M de n-butilitio en hexano (57 mL, 91 mmoles), y después de 1 h se enfrió la RM a -30°C . A la RM se le añadió luego una solución de 5-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-indazol ((v) 19,0 g, 83 mmoles) en THF (160 mL), y se calentó la reacción hasta -10°C . Después de 1 h, se añadió DMF (8,23 mL, 106 mmoles), y se agitó la RM a -10°C durante otra hora. Se detuvo la reacción utilizando HCl 2 N, y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. Después de 30 min, se tornó básica la RM con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y luego se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. Se trituró el residuo con Et_2O . Se retiró por filtración el precipitado formado para producir un sólido de color beige identificado como el aldehído deseado (t_{R} 3,61 min (condiciones 1), RMN ^1H en DMSO- d_6 : 10.16 (s, 1H); 8.36 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 7.70 (d, 1H); 4.03 (s, 3H)).

5-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-indazol (v)

A una suspensión de NaH (8,84 g, 221 mmoles) en THF (50 mL), se le añadió gota a gota una solución de 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol (CAS 105391-70-6, 44,1 g, 201 mmoles) en THF (200 mL) a 5°C . Después de 15 min a 5°C , se agregó MeI (31,7 mL, 221 mmoles) a 5°C , y se agitó la RM entre 0°C y 5°C durante 1,5 h. Se detuvo la reacción con HCl 0,5 M, y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. Se separaron los dos isómeros s formados por medio de MPLC con heptano y EtOAc, para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo (t_{R} 5.07 min (condiciones 1), RMN ^1H en DMSO- d_6 : 8.14 (d, m); 8.04 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 4.00 (s, 3H)).

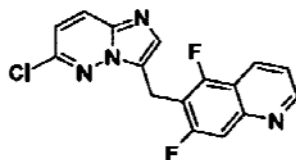
Síntesis de los compuestos intermedios H e I:



20

Compuesto intermedio H

6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-5,7-difluoro-quinolina



A la solución agitada de (rac)-6-cloro]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-metanol ((vi), 21,0 g, 60,6 mmoles), y ácido acético (303 mL), se le añadió H_3PO_2 al 50 % (33.3 mL, 303 mmoles), seguido por yoduro (30,7 g, 121 mmoles). Se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura de reflujo (temperatura del baño de aceite = 130°C). Se concentró la RM al vacío y se diluyó el residuo con agua, se lo tornó básico con una solución de NaOH 2 M, y se extrajo dos veces con DCM. Se unieron las fases orgánicas, se secó sobre Na_2SO_4 y se removió el solvente. Se trituró el residuo con Et_2O . Se retiró por filtración el precipitado formado para producir un sólido de color beige (t_{R} 3.55 min (condiciones 1), MH+ = 331.0, RMN ^1H en DMSO- d_6 : 8.97 (d, 1H); 8.48 (d, 1H); 8.19 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.33 (d, 1H); 4.50 (s, 2H)).

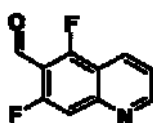
30

(rac)-6-cloro]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-metanol (vi)

Se suspendió 3-bromo-6-cloro-imidazo-[1,2-b]-piridazina (CAS 13526-66-4, 15,0 g, 63.9 mmoles) en THF (235 mL), se enfrió a 0°C, y se añadió lentamente la solución de etil-magnesio (1 M, 77 mL), a 0 - 5°C bajo una atmósfera de argón. Se agitó la RM a RT durante 30 min. Se enfrió la RM a 0°C, y se añadió gota a gota la solución de 5,7-difluoro-quinolin-6-carbaldehído (Compuesto intermedio I, 12,46 g, 63.9 mmoles) en THF (235 mL). Se agitó la RM una hora adicional a RT y luego se la concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua (0,4 L), y se agitó la suspensión resultante durante la noche a RT. Se retiraron por filtración los cristales, se lavó con agua (1 vez), y se secó. Al producto sin procesar se le añadió EtOAc (0,5 L), y se agitó la suspensión resultante durante 2 h a RT. Se retiraron por filtración los cristales, se lavó con EtOAc (1 vez), y se secó para producir el compuesto del título como un sólido de color beige (t_R 2,94 min (condiciones 1), MH^+ = 347).

Compuesto intermedio I

5,7-difluoro-quinolin-6-carbaldehído

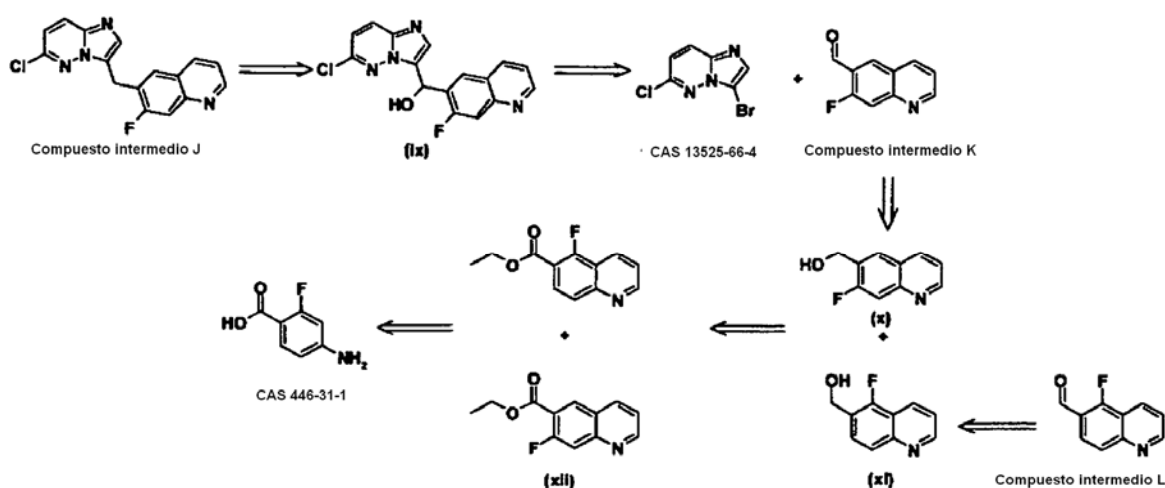


Se disolvió 5,7-difluoro-6-vinil-quinolina ((vii), 614 mg, 3,21 mmoles) en dioxano (1,7 mL) y agua (0,6 mL). Se añadieron 2,6-lutidina (0,761 mL, 6.42 mmoles), peryodato de sodio (2.75 g, 12.85 mmoles), y tetraóxido de osmio (653 mg, 0,064 mmoles), a la solución anterior. Se agitó la RM a RT durante 15 min. Se formó un precipitado. Se añadió agua a la RM y se extrajo dos veces con EtOAc. Se unieron las fases orgánicas y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se removió el solvente. Se purificó el residuo por MPLC con hexano y EtOAc, para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (t_R 1,2 min (condiciones 4), MH^+ = 244, RMN^1H en DMSO- d_6 : 10.36 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 8.65 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.69 (dd, 1H)).

5,7-difluoro-6-vinil-quinolina (vii)

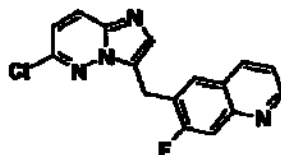
Se colocaron juntos 6-bromo-5,7-difluoro-quinolina ((viii), 1 g, 4,10 mmoles), tetrakis-(trifenil-fosfina)-paladio (0) (47 mg, 0.041 mmoles), y tributil-(vinil)-estaño (1,34 g, 4,10 mmoles) con dioxano (3,7 mL) en un reactor de microondas, y se agitó durante 25 min a 150°C bajo irradiaciones de microondas. Se removió el solvente y se purificó el residuo por MPLC con hexano y EtOAc. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro, (t_R 1,1 min (condiciones 4), MH^+ = 192).

Síntesis de los compuestos intermedios J, K y L:



Compuesto intermedio J

6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-7-fluoro-quinolina



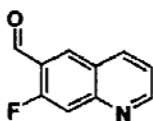
5 Se obtuvo el compuesto del título a partir de (rac)-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(7-fluoro-quinolin-6-il)-metanol (ix) tratado con yodo y H_3PO_2 en las condiciones descritas para el Compuesto intermedio H (t_R 4.41 min (condiciones 5), $\text{MH}^+ = 313$).

(rac)-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(7-fluoro-quinolin-6-il)-metanol (ix)

10 Se disolvió 3-bromo-6-cloro-imidazo-[1,2-b]-piridazina (CAS 13526-66-4, 1,327 g, 5.71 mmoles) en THF (40 mL), y bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta 0°C , y se añadió una solución de bromuro de etil-magnesio (1 M, 6,85 mL). Se agitó la RM a RT durante 30 min y luego se añadió una solución de 7-fluoro-quinolin-6-carbaldehído (Compuesto intermedio K, 1,0 g, 5.71 mmoles) en THF (20 mL), a 0°C . Se agitó la RM a RT durante 2 h. Se removió parcialmente el solvente por medio de evaporación, y se añadió agua (40 mL) a la pasta residual. Después de 1 hora de agitación, se filtró el producto cristalizado y se secó durante la noche al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un polvo (t_R 3.70 min (condiciones 5), $\text{MH}^+ = 329$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.90 (dd, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.29 - 8.23 (m, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.54 - 7.49 (m, 2H); 7.40 (d, 1H); 6.56 - 6.49 (m, 2H)).

15 Compuesto intermedio K

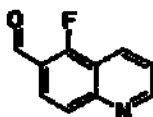
7-fluoro-quinolin-6-carbaidehído



Compuesto intermedio L

5-fluoro-quinolin-6-carbaldehído

20



Cada uno de los compuestos del título se obtuvieron después del tratamiento correspondiente regioisómero (x) respectivamente (xii) disueltos en DCM con 10 eq de MnO_2 a RT. Después de 16 h de agitación, se retiró por filtración el sólido negro sobre Celite, y se removió el solvente para obtener un sólido de color blanco.

25 Compuesto intermedio K (t_R 4.04 min (condiciones 5), $\text{MH}^+ = 176$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 10.31 (s, 1H); 9.05 (s, 1H); 8.66 (d, 1H); 8.63 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H)).

Compuesto intermedio L (t_R 4.37 min (condiciones 5), $\text{MH}^+ = 176$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 10.47 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.70 (d, 1H); 8.05 (t, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H)).

(7-fluoro-quinolin-6-il)-metanol (x), y (5-fluoro-quinolin-6-il)-metanol (xi)

30 Se disolvió una mezcla de los regioisómeros ((xii), 792 mg, 3.6 mmoles) en THF (7.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo-agua. Luego se añadió lentamente una solución de LiAlH_4 (1 M en THF, 4.3 mL). Se retiró por filtración el precipitado formado y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por MPLC eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH para producir:

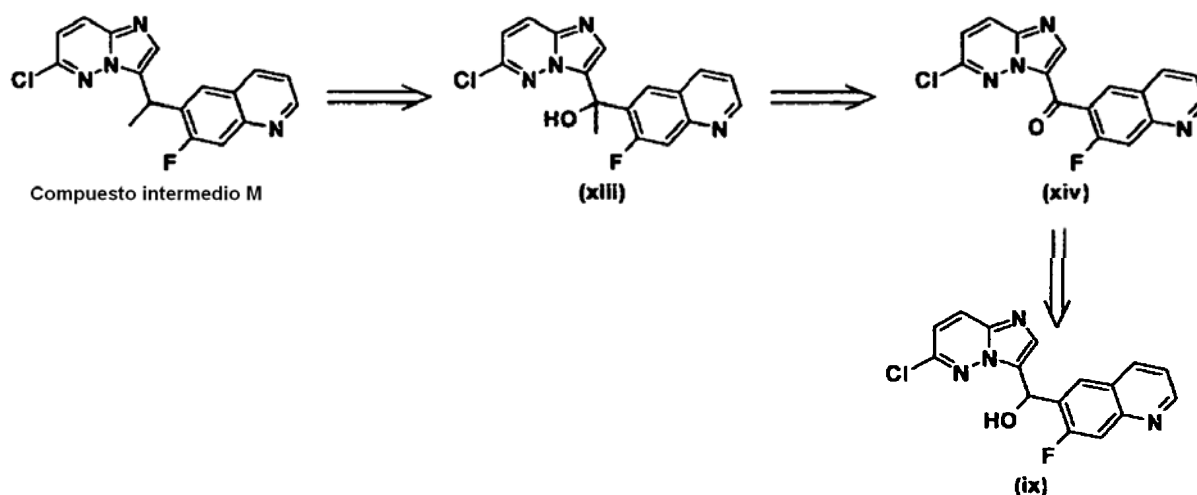
(7-fluoro-quinolin-6-il)-metanol (x) como un sólido de color blanco (t_R 0.3 min (condiciones 6), $MH^+ = 178$).

(5-fluoro-quinolin-6-il)-metanol (xi) como un sólido puro de color amarillo al 79 % de acuerdo por RMN 1H (t_R 0.3 min (condiciones 6), $MH^+ = 178$).

Éster etílico del ácido 5-fluoro-quinolin-6-carboxílico, y mezcla del éster etílico del ácido 7-fluoro-quinolin-6-carboxílico (xii)

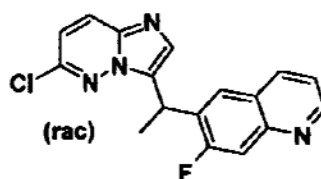
- 5 A una suspensión de ácido 4-amino-2-fluoro-benzoico (1 g, 6.38 mmoles) en ácido sulfúrico al 75 % (15 mL) se le añadió glicerol anhidro (2.108 mL, 28.72 mmoles), y 3-nitro-sulfonato de sodio (2.93 g, 12.8 mmoles), se agitó la mezcla a 100°C durante 4 h. Luego se enfrió hasta 60°C, y se añadió EtOH. Se agitó luego la mezcla a 60°C durante 45 h. Se vertió la solución en una mezcla de hielo-agua, y luego se la tornó básica con hidróxido de amonio acuoso saturado. Se extrajo dos veces con EtOAc. Se unieron las fases orgánicas y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo en MPLC eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH, para proporcionar un aceite de color amarillo como una mezcla (1:1) del éster etílico del ácido 5-fluoro-quinolin-6-carboxílico, y éster etílico del ácido 7-fluoro-quinolin-6-carboxílico (t_R 1.3 min y t_R 1.1 min (condiciones 6), $MH^+ = 220$).

Síntesis del Compuesto intermedio M:



Compuesto intermedio M

(rac)-6-[1-(6-cloro]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-7-fluoro-quinolina



- 20 A una solución del (rac)-1-(6-cloro]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etanol ((xiii), 200 mg, 0,584 mmoles) en ácido acético (3,2 mL), se le agregaron yodo (296 mg, 1,167 mmoles), y H₃PO₂ (0,642 mL de una solución acuosa al 50 %, 5,84 mmoles). Se calentó la RM a 150°C durante 30 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se evaporó el ácido acético a presión reducida, se agregó agua, y se neutralizó la solución con una solución de NaHCO₃ al 10%. Se extrajo el producto que se precipitó con DCM, se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó hasta sequedad, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, para producir el compuesto del título como un sólido cristalino de color blancuzco (t_R ; 4,61 min (condiciones 5), $MH^+ = 327,2$, RMN 1H en DMSO-d₆: 8.85 (dd, 1H); 8.28 (dd, 1H); 8.20 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.78 - 7.68 (2H, m); 7.44 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 4.95 (q, 1H); 1.79 (d, 3H)).
- 25

(rac)-1-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etanol (xiii)

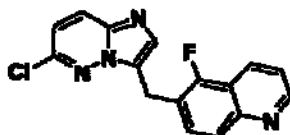
- 5 Se disolvió (6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(7-fluoro-quinolin-6-il)-metanona ((xiv), 294 mg, 0,9 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (70 mL) a 40°C, y se agregó lentamente bromuro de metil-magnesio en Et₂O (3 M, 0,36 mL), y se permitió luego que la RM se enfriara a RT, y se agitó durante 2 h. Se agregó más bromuro de metil-magnesio en Et₂O (3 M, 0,5 mL), y se agitó la RM durante 1 h más. Luego se lo pasó a DCM y una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % y se extrajo. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄. Después de la evaporación del solvente, se purificó el producto sin procesar mediante cromatografía instantánea, para producir el compuesto del título (t_R 3,74 min (condiciones 5), MH⁺ = 343, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.87 (dd, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.23 (d, 1H); 6.33 (s, 1H); 2.13 (s, 3H)).

(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(7-fluoro-quinolin-6-il)-metanona (xiv)

- 10 Se disolvió (rac)-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-(7-fluoro-quinolin-6-il)-metanol ((ix), 329 g, 1,0 mmoles) en acetona (40 mL), y se agregó ácido 2-yodoxibenzoico (45 %, 1,245 g, 2,0 mmoles). Se calentó la RM a reflujo durante 3 h (suspensión). Se removió luego la acetona a presión reducida, y se recogió el residuo con agua y NaOH 2 M. Se filtró la suspensión color beige, se lavó con agua, y se secó durante la noche al vacío, para producir el compuesto del título como un polvo color beige (t_R 4,31 min (condiciones 5), MH⁺ = 327, RMN ¹H en DMSO-d₆: 9.03 (d, 1H); 8.53 (d, 1H); 8.49 8.41 (m, 2H); 8.39 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.62 (dd, 1H)).
- 15

Compuesto intermedio N

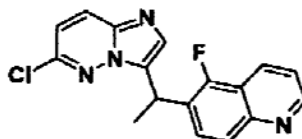
6-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-5-fluoro-quinolina



- 20 Se obtuvo el compuesto del título a partir de 5-fluoro-quinolin-6-carbaldehído (Compuesto intermedio L) tratado mediante el uso de un procedimiento análogo al que se utilizó para preparar el Compuesto intermedio J (t_R 4,96 min (condiciones 5), MH⁺ = 313).

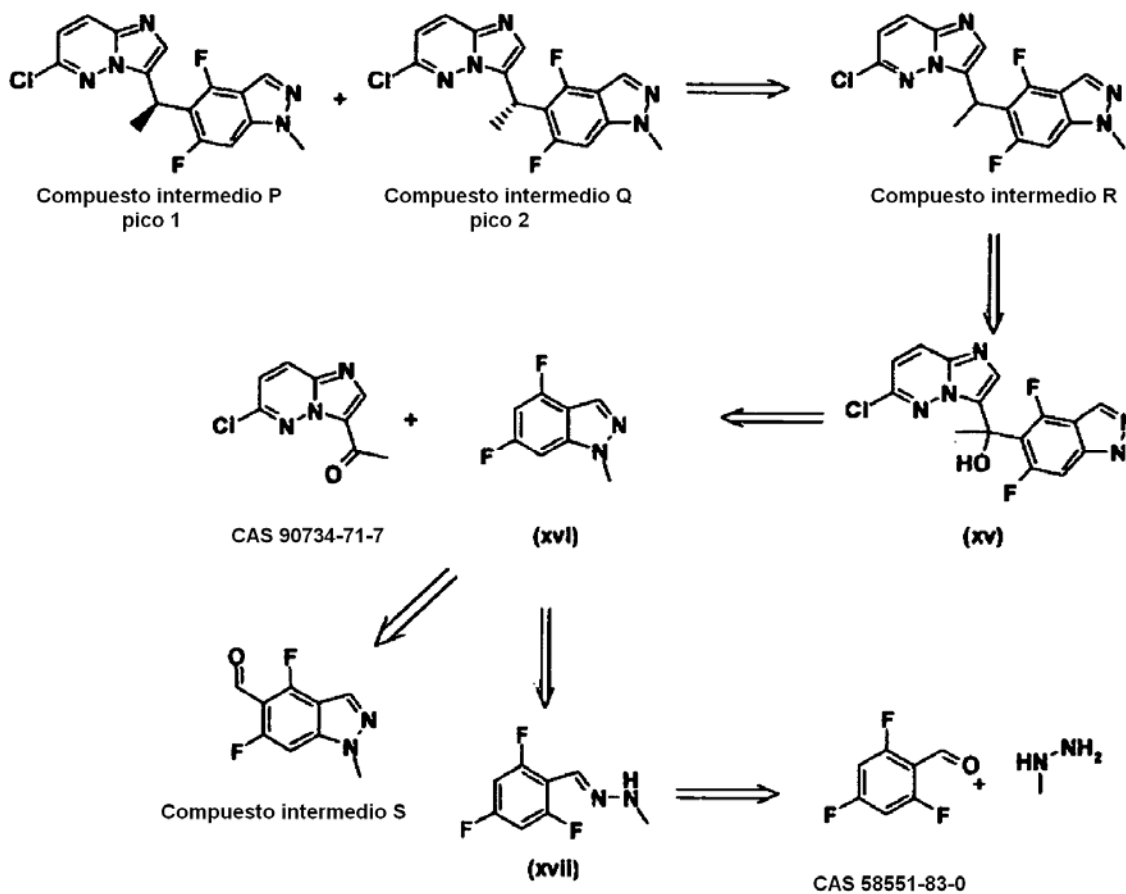
Compuesto intermedio O

6-[1-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5-fluoro-quinolina



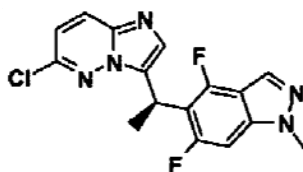
- 25 Se obtuvo el compuesto del título a partir del 5-fluoro-quinolin-6-carbaldehído (Compuesto intermedio L) tratado mediante el uso de un procedimiento análogo al que se utilizó para preparar el Compuesto intermedio M (t_R 0,9 min (condiciones 5), MH⁺ = 176).

Síntesis de los compuestos intermedios P, Q, R y S:



Compuesto intermedio P

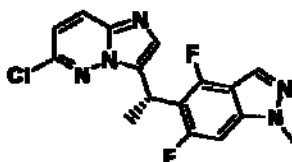
6-cloro-3-[(R)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazina



5

Compuesto intermedio Q

6-cloro-3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazina



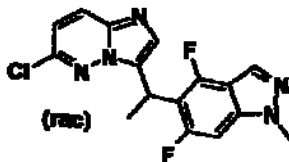
10

Los compuestos del título se obtuvieron a partir de la separación quiral de (rac)-6-cloro-3-(1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil)-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio R, 580 mg, 1,67 mmoles), utilizando HPLC preparativa (columna: AD-H, Temperatura: 25°C; fase móvil: hexano / etanol (DEA al 0,1 %) = 70 / 30; velocidad de flujo: 1 mL / min como sólidos de color blanco:

Compuesto intermedio P (pico 1): (t_R 5,36 min (condiciones 5), t_R 8,48 min (condiciones 2), RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.16 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 4.94 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 1.81 (d, 3H)).

Compuesto intermedio Q (pico 2): (t_R 5,39 min (condiciones 5), t_R 10,50 min (condiciones 2), RMN 1H en DMSO-d $_6$: 8.16 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 4.94 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 1.81 (d, 3H)).

Compuesto intermedio R



- 5 Se disolvió (rac)-6-cloro-3-(1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil)-imidazo[1,2-b]piridazina (rac)-1-(6-cloroimidazol[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etanol ((xv), 1,1 g, 3,02 mmoles en ácido acético (16 mL), y se introdujo en 2 viales para reactor de microondas. Se añadieron luego a cada vial yoduro (1,15 g x 2, 9,07 mmoles), seguido por H $_3$ PO $_2$ al 50 % (1,18 mL x 2, 22,68 mmoles). Luego se sometieron a un baño de aceite caliente (150°C) durante 10 min. Las RM combinadas se concentraron al vacío, y se diluyó el residuo con agua, se basificó con una solución de NaHCO $_3$ al 10 %, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se unieron las fases orgánicas y se lavó con salmuera, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ y se removió el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y luego se cristalizó en EtOAc/pentano, para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo. (t_R 5,41 min (condiciones 5), (t_R 8,59/10,78 min (condiciones 2), (MH $^+$ = 348,1, RMN 1H en DMSO-d $_6$: 8.16 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 4.94 (m, 1H); 3.97(s, 3H); 1.81 (d, 3H)).

- 15 (rac)-1-(6-cloroimidazol[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etanol (xv)

Se añadió gota a gota N-BuLi, 6,88 mL, a una solución de 4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol ((xvi), 1,68 g, 10 mmoles) en THF seco (50 mL) a -78°C. Se agitó la solución a esta temperatura durante 1 h, y luego se añadió gota a gota la solución de 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etanol (CAS 90734-71-7, 1,95 g, 10 mmoles) en 50 mL de THF a -70/75°C. Después de agitar durante 3 h adicionales a -70/75°C, se detuvo la RM con NH $_4$ Cl al 10 %, y a 0°C, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na $_2$ SO $_4$, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, para producir el compuesto del título como una espuma de color amarillo (t_R 4,40 min (condiciones 5), MH $^+$ = 364,2, RMN 1H en DMSO-d $_6$: 8.16 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 6.26 (s, 1H); 3.96 (s, 3H); 2.12 (d, 3H)).

4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol (xvi)

- 25 Se sintetizó el compuesto del título siguiendo un procedimiento descrito en Synthetic Communications, 1997, 27(7),

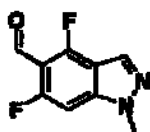
1199 - 1207: se fundió N-metil-N'-[1-(2,4,6-trifluoro-fenil)metiliden]-hidracina (xvii) (1,84 g, 9,8 mmoles) se fusionó a 150°C durante 1 h. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, para producir el compuesto del título como un polvo cristalino de color amarillo (t_R 5,26 min (condiciones 5), RMN 1H en DMSO-d $_6$: 8.17 (s, 1H); 7.45 (dt, 1H); 7.00 (td, 1H); 4.00 (s, 3H)).

- 30 N-metil-N'-[1-(2,4,6-trifluoro-fenil)-metiliden]-hidracina[1-metil-2-(2,4,6-trifluorobenciliden)hidracina] (xvii)

Se disolvió 2,4,6-trifluoro-benzaldehído (4,5 g, 27,3 mmoles) en Et $_2$ O, se agregó metilhidracina (1,43 mL, 27,3 mmoles), y se agitó la RM durante la noche. Se evaporó el solvente, y se suspendió el residuo sólido en una mezcla de pentano y EtOAc para producir, después de la filtración, el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo brillante (t_R 4,95 min (condiciones 5), MH $^+$ = 198,1).

- 35 Compuesto intermedio S

4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-carbaldehído



- 40 Se añadió gota a gota una solución de 4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol ((xvi), 168 mg, 1 mmol) en THF seco (1 mL) se a una solución recién preparada de LDA (n-BuLi, 1,25 mL, y diisopropilamina 0,285 mL, 2 mmoles, en 10 mL de THF) a -78°C. Se agitó la solución a esta temperatura durante 2 h, y luego se agregó gota a gota N-metilformanilida

- 5 (0,247 mL, 2 mmoles) a -70°C . Después de agitar durante 2 h adicionales a -78°C , se detuvo la RM con ácido acético glacial, se diluyó con agua, y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se removió el solvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, para producir el compuesto del título como un polvo cristalino de color amarillento (t_{R} 4,49 min (condiciones 5), $\text{MH}^+ = 197$, RMN^1H en DMSO-d_6 : 10.2 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 7.61 (d, 1H); 4.04 (s, 3H)).

Compuesto intermedio T

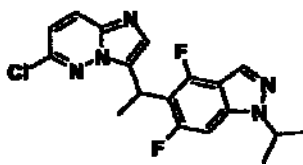
6-cloro-3-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il-metil)-imidazo[1,2-b]piridazina



- 10 Se obtuvo el compuesto del título a partir del 4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-carbaidehído (Compuesto intermedio S) tratado mediante el uso de un procedimiento análogo al que se utilizó para preparar el Compuesto intermedio J (t_{R} 5,28 min (condiciones 5), $\text{MH}^+ 334,1$).

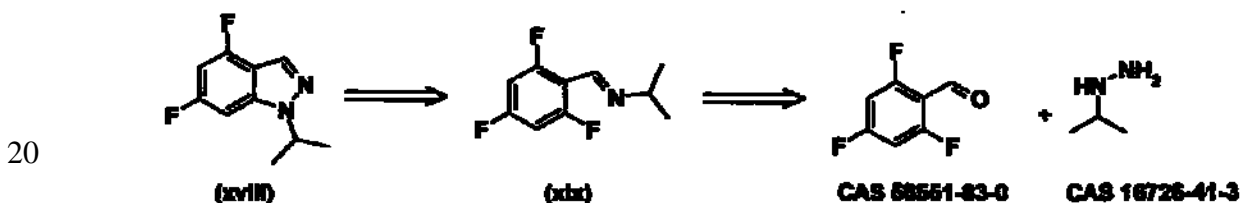
Compuesto intermedio U

(rac)-6-cloro-3-(1-(4,6-difluoro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-etil)-imidazo[1,2-b]piridazina



- 15 Se obtuvo el compuesto del título en forma análoga al Compuesto intermedio R mediante la reacción del 4,6-difluoro-1-isopropil-1H-indazol (xviii) en lugar del 4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol, (t_{R} 7,60 min (condiciones 5), $\text{MH}^+ = 376,2$, RMN^1H en DMSO-d_6 : 8.16 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.93 (m, 2H), 1.81 (d, 3H), 1.42 (m, 6H)

4,6-difluoro-1-isopropil-1H-indazol (xviii)



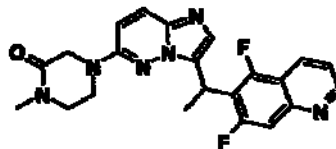
- 25 Se disolvió N-isopropil-N'-[1-(2,4,6-trifluoro-fenil)-metiliden]-hidracina ((xix), 865 mg, 4 mmoles) en 5 mL de mesitileno, se agregó K_2CO_3 (1,65 g, 12,00 mmoles), y se agitó a 170°C durante 6 h. Se enfrió la RM se enfrió, se filtró, se lavó con EtOAc, y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como un aceite de color amarillo (t_{R} 6,86 min (condiciones 5), $\text{MH}^- = 195$, RMN^1H en CDCl_3 : 7.25 (s, 1H); 6.89 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 1.58 (d, 6H).

N-isopropil-N'-[1-(2,4,6-trifluoro-fenil)-metiliden]-hidracina [1-isopropil-2-(2,4,6-trifluoro-benciliden)-hidracina] (xix)

- 30 Se disolvió 2,4,6-trifluorobenzaldehído (CAS 58551-83-0, 658 mg, 4,11 mmoles) en Et_2O (11 mL), se agregaron clorhidrato de isopropilhidracina (CAS 16726-41-3, 500 mg, 4,52 mmoles), agua (1 mL), y NaHCO_3 (380 mg, 4,52 mmoles), y se agitó durante 3 h a RT. Se formó una emulsión, se agregó Et_2O , y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se removió el solvente, para producir el compuesto del título como un líquido de color amarillo claro (898 mg, t_{R} 5,81 min (condiciones 5), $\text{MH}^+ = 217,2$).

Ejemplo 1

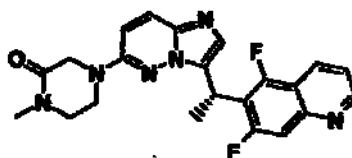
(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-metil-piperazin-2-ona



5 Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 50 mg, 0,145 mmoles), KF (84 mg, 1,45 mmoles), y clorhidrato de 1-metilpiperazin-2-ona (65 mg, 0,435 mmoles) en NMP (0,483 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 5 h. Se filtró la mezcla, y se purificó el filtrado obtenido mediante cromatografía en fase inversa (agua + TFA al 0,1 % / acetonitrilo + TFA al 0,1 %). Se concentraron las fracciones recolectadas, y se disolvió el residuo en MeOH, se pasó a través de un cartucho SPE de PL-HCO₃ MP. Se concentró el filtrado, para producir el compuesto del título como un aceite de color pardusco (*t_R* 3,19 min (condiciones 1), MH⁺ = 423).

Ejemplo 2

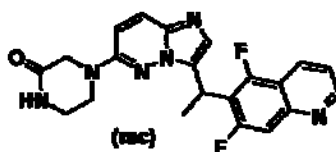
4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-metil-piperazin-2-ona



15 se suspendieron 6-[(S)-1-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio B, 3,0 g, 8,58 mmoles), KF (2,52 g, 42,9 mmoles), clorhidrato de 1-metil-piperazin-2-ona (3,88 g, 25,7 mmoles), y N-etil-diisopropilamina (5,99 mL, 35 mmoles) en NMP (60 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 8,5 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con Na₂CO₃ 1 M (1 vez) y agua (2 veces). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y luego se cristalizó en EtOAc, para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (*t_R* 3,19 min (condiciones 1), (*t_R* 8,84 min (condiciones 2), MH⁺ = 423,2, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.94 (d, 1H); 8.45 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.08 (d, 1H); 4.98 (m, 1H); 4.02 (d, 1H); 3.73 (d, 1H); 3.60 (m, 2H); 3.31 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 2.80 (s, 3H); 1.88 (d, 3H)).

Ejemplo 3

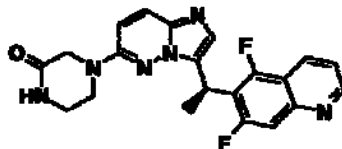
(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona



25 se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 6,40 g, 18,21 mmoles), KF (5,34 g, 91,0 mmoles), y piperazin-2-ona (5,64 g, 54,6 mmoles), en NMP (60 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 7 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con Na₂CO₃ 1 M (1 vez) y agua (2 veces). Se extrajo la fase acuosa adicionalmente con EtOAc (2 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y luego se cristalizó en DCM, para producir el compuesto del título como un sólido de color beige (*t_R* 3,02 min (condiciones 1), (*t_R* 7,58 /10,54 min (condiciones 3), MH⁺ = 409,1, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.94 (d, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.05 (d, 1H); 4.99 (m, 1H); 3.97 (d, 1H); 3.69 (d, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.19 (m, 1H); 3.12 (m, 1H); 1.88 (d, 3H)).

Ejemplo 4

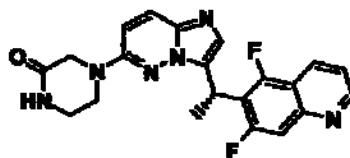
4-{3-[(R)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona



5 Se obtuvo el compuesto del título a partir de la separación quiral del compuesto del Ejemplo 3 utilizando una HPLC preparativa (Columna: Chiracel OJ 10 x 50 cm, Fase móvil: heptano - etanol, 60:40, Velocidad de flujo: 110 mL/minuto, Detección: UV 210 nm. El primer pico eluido (t_R 85 min) produjo el compuesto del título después de cristalización en EtOAc como un sólido de color ligeramente beige (t_R 3,00 min (condiciones 1), (t_R 7,58 min (condiciones 3), $MH^+ = 409,1$, RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.94 (d, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.05 (d, 1H); 4.99 (m, 1H); 3.97 (d, 1H); 3.69 (d, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.19 (m, 1H); 3.12 (m, 1H); 1.88 (d, 3H)).

10 Ejemplo 5

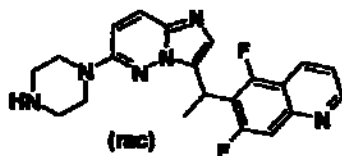
4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona



15 Se obtuvo el compuesto del título a partir de la separación quiral del compuesto del Ejemplo 3 utilizando una HPLC preparativa (Columna: Chiracel OJ 10 x 50 cm, Fase móvil: heptano - etanol, 60:40, Velocidad de flujo: 110 mL/minuto, Detección: UV 210 nm. El segundo pico eluido (t_R 130 min) produjo el compuesto del título después de cristalización en EtOAc como un sólido de color ligeramente beige (t_R 3,00 min (condiciones 1), (t_R 10,54 min (condiciones 3), $MH^+ 409,1$, RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.94 (d, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.05 (d, 1H); 4.99 (m, 1H); 3.97 (d, 1H); 3.69 (d, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.19 (m, 1H); 3.12 (m, 1H); 1.88 (d, 3H)).

20 Ejemplo 6

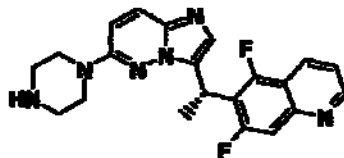
(rac)-5,7-difluoro-6-[1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-quinolina



25 Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 200 mg, 0,569 mmoles), KF (371 mg, 6,26 mmoles), y piperazina (490 mg, 5,69 mmoles) en NMP (2,85 mL). Se agitó la RM a 170°C durante 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con Na_2CO_3 1 M (1 vez) y agua (2 veces). Se extrajo la fase acuosa adicionalmente con EtOAc (2 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color amarillo (t_R 2,78 min (condiciones 1), $MH^+ = 395$).

Ejemplo 7

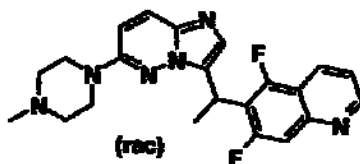
5,7-difluoro-6-[(S)-1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-quinolina



Se suspendieron 6-[(S)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio B, 200 mg, 0,569 mmoles), KF (371 mg, 6,26 mmoles), y piperazina (490 mg, 5,69 mmoles) en NMP (2,85 mL). Se agitó la RM a 170°C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con Na₂CO₃ 1 M (1 vez) y agua (2 veces). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color amarillo (t_R 2,78 min (condiciones 1), MH⁺ = 395, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.95 (d, 1H); 8.45 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.02 (d, 1H); 4.95 (m, 1H); 3.23 (m, 2H); 3.07 (m, 2H); 2.62 (m, 2H); 2.56 (m, 2H); 1.87 (d, 3H)).

Ejemplo 8

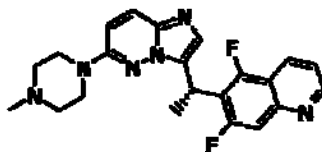
(rac)-5,7-difluoro-6-[1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-quinolina



Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 69 mg, 0,20 mmoles), KF (58 mg, 1,0 mmoles), y N-metil-piperazina (60 mg, 0,60 mmoles) en NMP (1,0 mL). Se agitó la RM a 170°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con Na₂CO₃ 1 M (1 vez) y agua (2 veces). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color amarillo (t_R 2,83 min (condiciones 1), MH⁺ 409,1).

Ejemplo 9

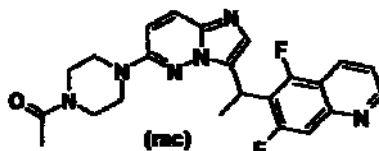
5,7-difluoro-6-[(S)-1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-quinolina 4



Se preparó el compuesto del título en analogía con el Ejemplo 8, utilizando 6-[(S)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio B) en lugar de (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (t_R 2,85 min (condiciones 1), MH⁺ = 409,1, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.94 (d, 1H); 8.45 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 4.96 (m, 1H); 3.15 - 3.35 (m, 4H); 2.22 - 2.11 (m, 4H); 2.06 (s, 3H); 1.87 (d, 3H)).

Ejemplo 10

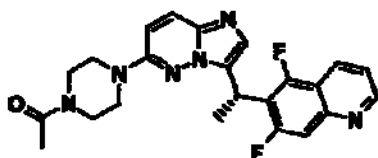
(rac)-1-(4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]-piperazin-1-il)-etanona



5 Se añadió (rac)-5,7-difluoro-6-[1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina (Ejemplo 6, 50 mg, 0,127 mmoles) en piridina (1,27 mL), y se agregó cloruro de acetilo (0,014 mL, 0,190 mmoles). Se agitó la RM a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se concentró la mezcla, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color beige (t_R 3,36 min (condiciones 1), MH^+ 437).

Ejemplo 11

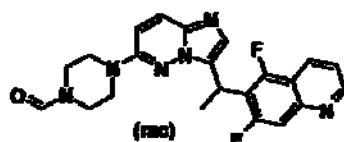
1-(4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il)-etanona



10 Se preparó el compuesto del título en analogía con el Ejemplo 10 utilizando 5,7-difluoro-6-[(S)-1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina (Ejemplo 7) en lugar de (rac)-5,7-difluoro-6-[1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina (t_R 3,39 min (condiciones 1), (t_R 8,38 min (condiciones 2), MH^+ = 437, RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.94 (d, 1H); 8.49 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.07 (d, 1H); 4.98 (m, 1H); 3.15 - 3.40 (m, 8H); 1.98 (s, 3H); 1.88 (d, 3H)).

Ejemplo 12

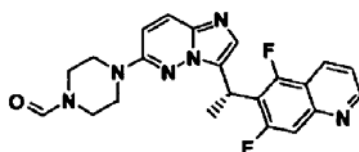
(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-carbaldehído



20 Se disolvieron (rac)-5,7-difluoro-6-[1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina (Ejemplo 6, 50 mg, 0,127 mmoles), y formato de 4-nitro-fenilo (29,7 mg, 0,177 mmoles), en DCM (1,27 mL), y se agregó trietilamina (0,021 mL, 0,152 mmoles). Se agitó la RM a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se concentró la mezcla, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color blanco (t_R 3,25 min (condiciones 1), MH^+ 423).

Ejemplo 13

25 4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-carbaldehído

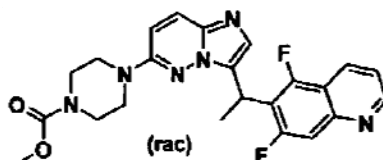


Se preparó el compuesto del título en analogía con el Ejemplo 12 utilizando 5,7-difluoro-6-[(S)-1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina (Ejemplo 7) en lugar de (rac)-5,7-difluoro-6-[1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina (t_R 3,28 min (condiciones 1), (t_R 9,84 min (condiciones 2), MH^+ = 423,

RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.95 (d, 1H); 8.47 (d, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.08 (d, 1H); 4.98 (m, 1H); 3.15 - 3.40 (m, 8H); 1.88 (d, 3H)).

Ejemplo 14

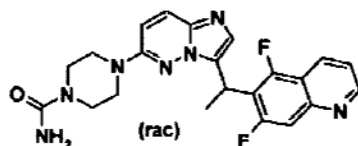
5 Éster metílico del ácido (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-carboxílico



10 Se disolvió (rac)-5,7-difluoro-6-[1-(6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-quinolina (Ejemplo 6, 35 mg, 0,089 mmoles) en piridina (0,89 mL), y se agregó clorofornato de metilo (0,010 mL, 0,133 mmoles). Se agitó la RM a RT durante 1,5 h. Se concentró la mezcla, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color beige (t_R 3,70 min (condiciones 1), MH^+ = 453).

Ejemplo 15

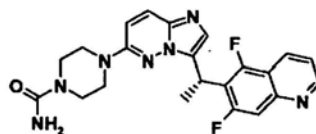
Amida del ácido (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-carboxílico



15 Se preparó el compuesto del título en analogía con el Ejemplo 3 utilizando (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C), y piperazin-1-carboxamida en lugar de piperazin-2-ona (t_R 3,16 min (condiciones 1), MH^+ = 438, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.95 (d, 1H); 8.46 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.08 (d, 1H); 6.07 (s, 2H); 4.98 (m, 1H); 3.15 - 3.40 (m, 8H); 1.88 (d, 3H)).

Ejemplo 16

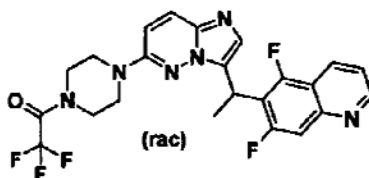
20 Amida del ácido 4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 3 utilizando 6-[(S)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio B) y piperazin-1-carboxamida en lugar de la piperazin-2-ona (t_R 3,17 min (condiciones 1), MH^+ 438, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.95 (d, 1H); 8.46 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.08 (d, 1H); 6.07 (s, 2H); 4.98 (m, 1H); 3.15 - 3.40 (m, 8H); 1.88 (d, 3H)).

Ejemplo 17

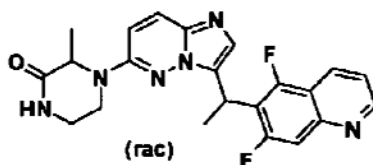
(rac)-1-(4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona



- Se disolvieron (rac)-5,7-difluoro-6-[1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-quinolina (Ejemplo 6, 50 mg, 0,127 mmoles) y trietilamina (0,141 mL, 1,014 mmoles) en THF (1,27 mL), y se agregó anhídrido trifluoroacético (0,070 mL, 0,507 mmoles). Se agitó la RM a temperatura ambiente durante 0,75 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ 1 M (1 vez) y salmuera (1 vez). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (1 vez).
 5 Se secó la capa orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color beige (t_R 4,00 min (condiciones 1), MH⁺ = 491, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.95 (d, 1H); 8.48 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.06 (d, 1H); 4.99 (m, 1H); 3.25 - 3.55 (m, 8H); 1.88 (d, 3H)).

Ejemplo 18

- 10 (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-metil-piperazin-2-ona

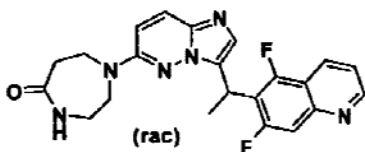


- Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 55 mg, 0,160 mmoles), KF (46,3 mg, 0,798 mmoles), 3-metilpiperazina (54,6 mg, 0,479 mmoles) en NMP (532 μL). Se agitó la RM a 180°C durante 16 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con acetonitrilo y agua (+ TFA al 0,1 %). Se recolectaron las fracciones, y se removió el acetonitrilo. Se recogió con EtOAc/MeOH (9/1), y se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 5 % y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se removió el solvente. Se obtuvo un sólido de color marrón (t_R 0,9 min (condiciones 4), MH⁺ = 423)
 15

Ejemplo 19

(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-[1,4]-diazepan-5-ona

20

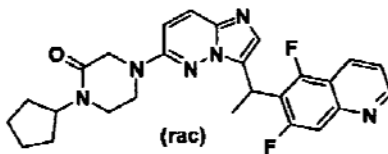


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 18, utilizando 1,4-diazepan-5-ona en lugar de 3-metil-piperazin-2-ona durante 5 h a 180°C (t_R 0,9 min (condiciones 4), MH⁺ = 423)

Ejemplo 20

(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-ciclopentil-piperazin-2-ona

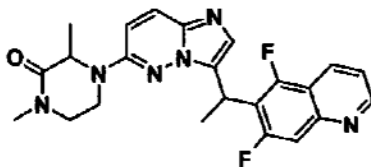
25



- Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 50 mg, 0,145 mmoles), KF (84 mg, 1,450 mmoles), y sal de TFA de la 1-ciclopentil-piperazin-2-ona (129 mg, 0,435 mmoles) en NMP (483 μL). Se agitó la RM a 180°C durante 5 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con acetonitrilo y agua (+ TFA al 0,1 %). Se recolectaron las fracciones, y se removió el acetonitrilo. Se lo recogió con MeOH y pasó a través de un cartucho SPE de PL-HCO₃ MP de Polymer Lab. Se removió el solvente y se obtuvo un sólido de color marrón (t_R 1,1 min (condiciones 4), MH⁺ = 477)
 30

Ejemplo 21

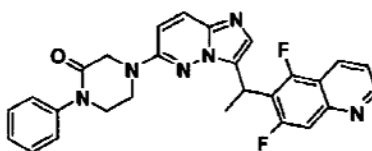
(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1,3-dimetil-piperazin-2-ona



- 5 Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 50 mg, 0,145 mmoles), KF (84 mg, 1,450 mmoles), sal clorhidrato de 1,3-dimetilpiperazin-2-ona (75 mg, 0,435 mmoles) en NMP (483 μ L). Se agitó la RM a 180°C durante 20 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con acetonitrilo y agua (+ TFA al 0,1 %). Se recolectaron las fracciones, y se removió el acetonitrilo. Se recogió con metanol y se pasó a través de un cartucho SPE de PL-HCO₃ MP de Polymer Lab. Se removió el solvente y se obtuvo un sólido de color marrón (t_R 0,9 min (condiciones 4), MH⁺ = 437).

10 **Ejemplo 22**

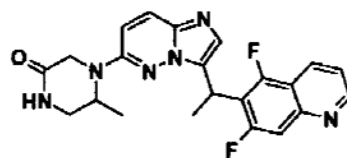
(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-fenil-piperazin-2-ona



- 15 Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 50 mg, 0,145 mmoles), KF (84 mg, 1,450 mmoles), sal del TFA de la 1-fenil-piperazin-2-ona (133 mg, 0,435 mmoles) en NMP (483 μ L). Se agitó la RM a 180°C durante 5 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con acetonitrilo y agua (+ TFA al 0,1 %). Se recolectaron las fracciones, y se removió el acetonitrilo. Se recogió con metanol y se pasó a través de un cartucho SPE de PL-HCO₃ MP de Polymer Lab. Se removió el solvente y se obtuvo un sólido de color marrón (t_R 1,0 min (condiciones 4), MH⁺ = 485).

Ejemplo 23

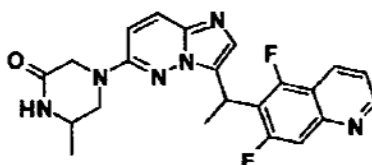
- 20 (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-5-metil-piperazin-2-ona



- 25 Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 50 mg, 0,145 mmoles), KF (84 mg, 1,450 mmoles), sal de clorhidrato de 5-metil-piperazin-2-ona (65,5 mg, 0,435 mmoles) en NMP (483 μ L). Se agitó la RM a 180°C durante 16 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con acetonitrilo y agua (+ TFA al 0,1 %). Se recolectaron las fracciones, y se removió el acetonitrilo. Se recogió con metanol y se pasó a través de un cartucho SPE de PL-HCO₃ MP de Polymer Lab. Se removió el solvente y se obtuvo un sólido de color marrón (t_R 0,9 min (condiciones 4), MH⁺ = 423).

Ejemplo 24

(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-6-metil-piperazin-2-ona

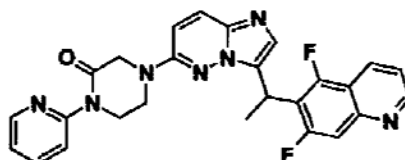


30

- 5 Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 50 mg, 0,145 mmoles), KF (42,1 mg, 0,725 mmoles), 6-metilpiperazin-2-ona (49,7 mg, 0,435 mmoles) en NMP (483 μ L). Se agitó la RM a 180°C durante 16 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con acetonitrilo y agua (+ TFA al 0,1 %). Se recolectaron las fracciones, y se removió el acetonitrilo. Se recogió con metanol y se pasó a través de un cartucho SPE de PL-HCO₃ MP de Polymer Lab. Se removió el solvente y se obtuvo un sólido de color marrón (t_R 0,9 min (condiciones 4), MH⁺ = 423).

Ejemplo 25

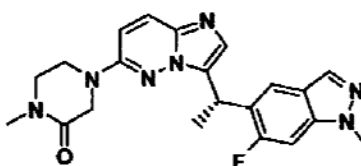
(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-(piridin-2-il)-piperazin-2-ona



- 10 Se suspendieron (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio C, 50 mg, 0,145 mmoles), KF (84 mg, 1,450 mmoles), sal de diclorhidrato de 1-(piridin-2-il)-piperazin-2-ona, (109 mg, 0,435 mmoles) en NMP (483 μ L). Se agitó la RM a 180°C durante 16 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con acetonitrilo y agua (+ TFA al 0,1 %). Se recolectaron las fracciones, y se removió el acetonitrilo. Se recogió con metanol y se pasó a través de un cartucho SPE de PL-HCO₃ MP de Polymer Lab. Se removió el solvente y se obtuvo un sólido de color marrón (t_R 1,0 min (condiciones 4), MH⁺ = 486).

Ejemplo 26

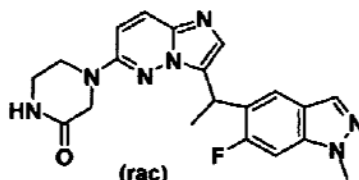
4-{3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-metil-piperazin-2-ona



- 20 Se suspendieron 6-cloro-3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio E, 50,0 mg, 0,152 mmoles), KF (26,4 mg, 0,455 mmoles), y clorhidrato de 1-metil-piperazin-2-ona (51,9 mg, 0,455 mmoles) en NMP (1 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 5 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 veces) y agua (4 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color marrón claro (t_R 3,66 min (condiciones 5), (t_R 12,22 min (condiciones 2), MH⁺ = 408,2, RMN ¹H en DMSO-d₆: 7.92 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.49 (m, SH); 7.11 (d, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.00 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.86 (d, 1H); 3.67 (m, 2H); 3.30 (m, 2H); 2.80 (s, 3H); 1.71 (d, 3H)).

Ejemplo 27

(rac)-4-{3-[1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona

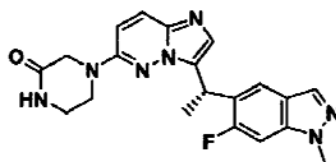


- 30 Se suspendieron (rac)-6-cloro-3-[1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio G, 100 mg, 0,303 mmoles), KF (88 mg, 1,5 mmoles), piperazin-2-ona (91 mg, 0,91 mmoles) en NMP (1 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con Na₂CO₃ 1 M (1 vez) y agua (2 veces). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con acetonitrilo y agua (+ TFA al 0,1 %). Se reunieron y liofilizaron las fracciones. Se disolvió el residuo en metanol, y se pasó a través de un cartucho SPE de HCO₃⁻ para remover la sal del TFA. Se evaporó el filtrado, y se trituró el

residuo con pentano. Se retiró el precipitado por filtración y secó para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (t_R 0,88 min (condiciones 4), $MH^+ = 394$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.10 (br. s, 1H); 7.95 - 7.87 (m, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.22 (d, 1H); 4.79 (q, 1H); 3.95 (s, 4H); 3.87 - 3.78 (m, 1H); 3.67 - 3.55 (m, 2H); 3.22 (dd, 1H); 3.29 - 3.14 (m, 1H); 1.71 (d, 3H)).

5 Ejemplo 28

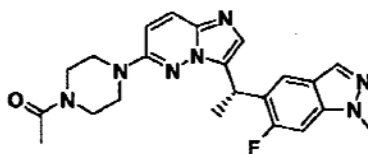
4-{3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona



10 Se suspendieron 6-cloro-3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio E, 66,0 mg, 0,2 mmoles), KF (59,3 mg, 1,0 mmoles), y piperazin-2-ona (61,9 mg, 0,6 mmoles) en NMP (0,5 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con CH_3CN , y se purificó mediante cromatografía en fase inversa (Büchi MPLC: 5 - 24% de CH_3CN , $HCOOH$ al 0,1 %). Se combinaron las fracciones, se concentraron, y se neutralizaron con $NaHCO_3$, se extrajo con $EtOAc$. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron, para producir el compuesto del título como una espuma de color amarillo (t_R 3,53 min (condiciones 4), (t_R 8,25 (condiciones 5), $MH^+ = 394,3$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.04 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 4.78 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.95 (d, 1H); 3.80 (d, 1H); 3.58 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 1.71 (d, 3H)).

Ejemplo 29

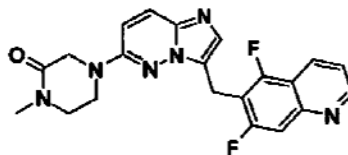
1-(4-{3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-il)-etanon



20 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando 6-cloro-3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio E) (50 mg, 0,153 mmoles), y 1-acetilpiperazina (39,2 mg, 0,306 mmoles) (t_R 3,67 min (condiciones 5), $MH^+ = 421$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 7.93 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.47 (d, 1H); 4.75 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.42 (m, GH); 2.00 (s, 3H); 1.70 (d, 3H)).

Ejemplo 30

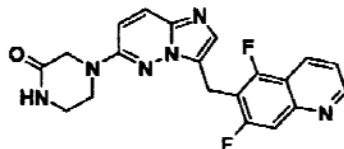
25 4-{3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-metil-piperazin-2-ona



30 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 1, utilizando 6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio H) en lugar de (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina. (t_R 3,49 min (condiciones 5), $MH^+ = 409,1$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.94 (m, 1H); 8.48 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.12 (d, 1H); 4.43 (s, 2H); 4.02 (s, 2H); 3.73 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 2.85 (s, 3H)).

Ejemplo 31

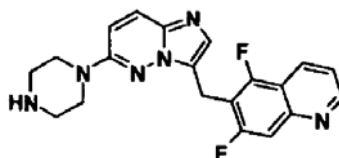
4-[3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-ona



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 3, utilizando 6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio H) (t_R 2,79 min (condiciones 1), $MH^+ = 395$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.97 (d, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.68 (cl, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.11 (d, 1H); 4.45 (s, 2H); 3.99 (s, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.27 (m, 2H)).

Ejemplo 32

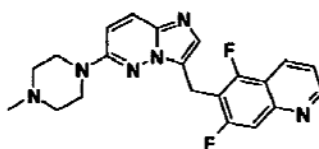
5,7-difluoro-6-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil]-quinolina



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 6, utilizando 6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio H) (t_R 2,96 min (condiciones 5), $MH^+ = 381,2$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.94 (d, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.75 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 4.41(s, 2H); 3.30(m, 4H); 2.70(m, 4H)).

15 Ejemplo 33

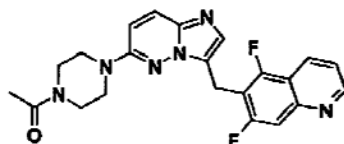
5,7-difluoro-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil]-quinolina



- 20 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 8, utilizando 6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-5,7-difluoro-quinolina (Compuesto intermedio H) (t_R 2,97 min (condiciones 5), $MH^+ = 395,1$, RMN^1H , 600 MHz en DMSO- d_6 : 9.03 (d, 1H); 8.55 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.66 (m, 1H); 4.55 (s, 2H); 4.39 (d, 2H); 3.56 (d, 2H); 3.33 (m, 2H) 3.07 (m, 2H); 2.80 (s, 3H)).

Ejemplo 34

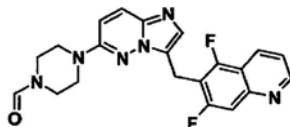
1-{4-[3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona



- 25 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 10, utilizando 5,7-difluoro-6-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil]-quinolina (Ejemplo 32) (t_R 3,58 min (condiciones 5), $MH^+ = 423,1$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.95 (d, 1H); 3.49 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.11 (d, 1H); 4.42 (s, 2H); 3.47 (s, 6H); 3.40 (m, 2H); 2.01 (s, 3H)).

Ejemplo 35

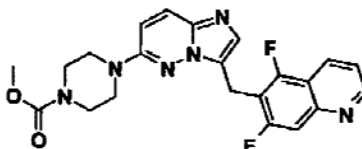
4-[3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-carbaldehído



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 12, utilizando 5,7-difluoro-6-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil-quinolina (Ejemplo 32) (t_R 3,53 min (condiciones 5), $MH^+ = 409,1$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.95 (d, 1H); 8.48 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.14 (d, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.42 (s, 2H); 3.32 (s, 4m).

Ejemplo 36

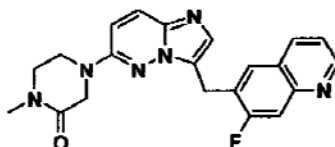
Éster metílico del ácido 4-[3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazina-1-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 14, utilizando 5,7-difluoro-6-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil-quinolina (Ejemplo 32) (t_R 3,88 min (condiciones 5), $MH^+ = 439,1$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.95 (d, 1H); 8.48 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 4.43 (s, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.42 (m, 8H)).

Ejemplo 37

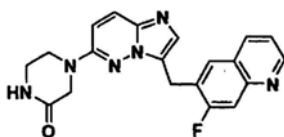
- 15 4-[3-(7-fluoro-quinolin-6-il-metil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-1-metil-piperazin-2-ona



- 20 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando 6-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-7-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio J, 50 mg, 0,160 mmoles), y clorhidrato de 1-metilpiperazin-2-ona (36,5 mg, 0,320 mmoles) (t_R 3,11 min (condiciones 5), $MH^+ = 391$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.84 (d, 1H); 8.33 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 4.42 (s, 2H); 4.06 (s, 2H); 3.75 (m, 2H); 3.49 (m, 2H); 2.83 (m, 3H)).

Ejemplo 38

4-[3-(7-fluoro-quinolin-6-il-metil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-ona

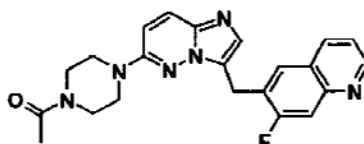


- 25 El compuesto del título se preparó utilizando 6-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-7-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio J, 50 mg, 0,180 mmoles), se suspendieron piperazin-2-ona (80 mg, 0,799 mmoles), y KF (27,9 mg, 0,480 mmoles) en NMP (1,0 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 5 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con $NaHCO_3$ 1 M (1 vez) y agua (2 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del

título como una espuma (t_R 2,88 min (condiciones 5), $MH^+ = 377$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.85 (d, 1H); 8.33 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.74 (m, 1H); 7.5 (s, 2H); 7.11 (d, 1H); 4.41 (s, 2H); 4.00 (s, 2H); 3.67 (m, 2H); 3.26 (m, 2H)).

Ejemplo 39

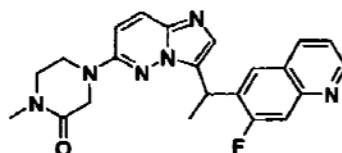
5 1-{4-[3-(7-fluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanon



10 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando 6-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-7-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio J, 50 mg, 0,160 mmoles), y 1-acetilpiperazina (41,0 mg, 0,320 mmoles) (t_R 3,17 min (condiciones 5), $MH^+ = 391$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.85 (d, 1H); 8.33 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.46(m, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.14 (d, 1H); 4.40 (s, 2H); 3.48 (s, 6H); 3.42 (m, 2H); 2.00 (s, 3H)).

Ejemplo 40

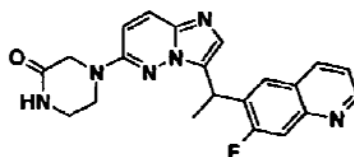
(rac)-4-{3-[1-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-1-metil-piperazin-2-ona



15 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-7-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio K, 50 mg, 0,153 mmoles), clorhidrato de 1-metil-piperazin-2-ona (46,1 mg, 0,306 mmoles) (t_R 3,24 min (condiciones 5), $MH^+ = 404$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.83 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.11 (d, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.98 (d, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.25 (m, 2H); 2.77 (s, 3H); 1.78 (d, 3H)).

20 Ejemplo 41

(rac)-4-{3-[1-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-ona

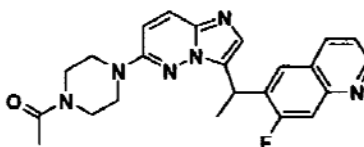


25 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 3, utilizando (rac)-6-[1-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-7-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio K) en lugar de (rac)-6-[1-(6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina (t_R 2,55 min (condiciones 1), $MH^+ = 391,1$, RMN^1H en DMSO- d_6 : 8.85 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.85 (m, 2H); 7.74 (d, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.09 (d, 1H); 4.91 (m, 1H); 3.97 (d, 1H); 3.80 (d, 1H); 3.58 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 1.80 (d, 3H)).

Ejemplo 42

(rac)-1-(4-{3-[1-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanon

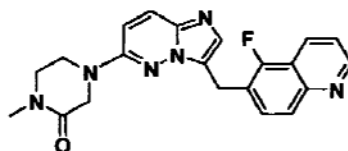
30



El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando (rac)-6-[1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil-7-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio K, 50 mg, 0,153 mmoles), y 1-acetil-piperazina (39,2 mg, 0,306 mmoles) (t_R 3,33 min (condiciones 5), $MH^+ = 419$, RMN 1H en DMSO-d6: 8.83 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.44 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 4.87 (m, 1H); 3.37 (m, 8H); 1.98 (s, 3H); 1.78 (d, 3H)).

5 Ejemplo 43

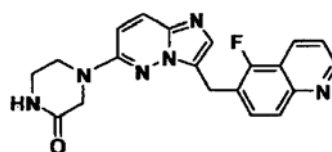
4-[3-(S-fluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-1-metil-piperazin-2-ona



10 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando la 6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil-5-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio N, 70 mg, 0,224 mmoles), y clorhidrato de 1-metil-piperazin-2-ona (67,4 mg, 0,448 mmoles) (t_R 3,31 min (condiciones 5), $MH^+ = 391$, RMN 1H en DMSO-d6: 8.91 (m, 1H); 8.47 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.66(s, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.50 (s, 1H); 4.42 (s, 2H); 4.03 (s, 2H); 3.74 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 2.84 (s, 3H)).

Ejemplo 44

4-[3-(5-fluoro-quinolin-6-il-metil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-ona

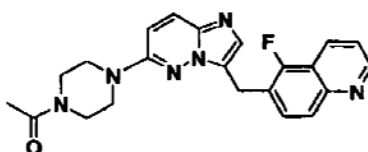


15

20 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando 6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil-5-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio N, 100 mg, 0,320 mmoles), y piperazin-2-ona (96 mg, 0,959 mmoles) (t_R 3,16 min (condiciones 5), $MH^+ = 377$, RMN 1H en DMSO-d6: 8.91 (m, 1H); 8.47 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.69 (m, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.12 (d,1H); 4.42 (s, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.66 (m, 2H); 3.25 (m, 4H)).

Ejemplo 45

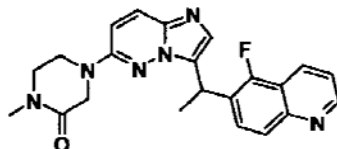
1-[4-[3-(5-fluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il]-etanona



25 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando 6-(6-cloro-imidazo-[1,2-b]-piridazin-3-il-metil)-5-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio N, 70 mg, 0,224 mmoles), y 1-acetilpiperazina (57,4 mg, 0,448 mmoles) (t_R 3,40 min (condiciones 5), $MH^+ = 405$, RMN 1H en DMSO-d6: 8.92 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.61(m, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 4.41 (s, 2H); 3.47 (s, 4H); 3.41 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.00 (s, 3H)).

Ejemplo 46

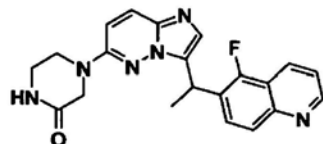
(rac)-4-(3-[1-(5-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-metil-piperazin-2-ona



5 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando (rac)-6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-5-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio O, 100 mg, 0,306 mmoles), y clorhidrato de 1-metil-piperazin-2-ona (92 mg, 0,612 mmoles) (t_R 3,44 min (condiciones 5), $MH^+ = 405$, RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.91 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.12 (d, 1H); 4.97 (m, 1H); 4.01 (d, 1H); 3.77 (d, 1H); 3.62 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 2.77 (s, SH); 1.77 (d, 3H)).

Ejemplo 47

(rac)-4-(3-[1-(5-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-2-ona

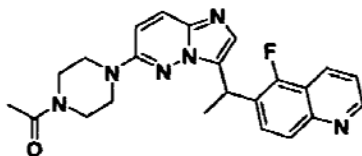


10 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando (rac)-6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-5-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio O, 100 mg, 0,320 mmoles), y piperazin-2-ona (92 mg, 0,918 mmoles) (t_R 3,33 min (condiciones 5), $MH^+ = 391$, RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.91 (m, 1H); 8.48 (d, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.59 (m, SH); 7.05 (d, 1H); 4.97 (m, 1H); 3.96 (d, 1H); 3.72 (d, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 1.77 (d 3H)).

15

Ejemplo 48

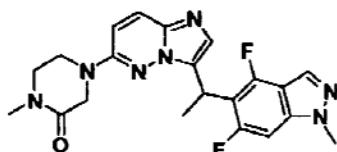
(rac)-1-(4-(3-[1-(5-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-il)-etanona



20 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 38, utilizando (rac)-6-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil)-5-fluoro-quinolina (Compuesto intermedio O, 100 mg, 0,306 mmoles), y 1-acetil-piperazina (78 mg, 0,612 mmoles) (t_R 3,56 min (condiciones 5), $MH^+ = 419$, RMN 1H en DMSO- d_6 : 8.92 (m, 1H); 8.52 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.53 (m, 2H); 7.05 (d, 1H); 4.95 (s, 1H); 3.34 (m, 8H); 1.95 (s, 3H); 1.77 (d, 3H)).

Ejemplo 49

(rac)-4-(3-(1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-metil-piperazin-2-ona

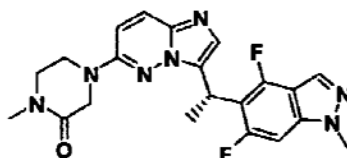


25 Se suspendieron (rac)-6-cloro-3-(1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil)-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio R, 69,5 mg, 0,2 mmoles), KF (58,1 mg, 1,0 mmoles), y clorhidrato de 1-metil-piperazin-2-ona (95,0 mg, 0,6 mmoles) en NMP (0,5 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 4,5 h. Se diluyó la mezcla con CH_3CN , y se purificó

mediante cromatografía en fase inversa (Büchi MPLC: del 3 - 26 % de CH₃CN, HCOOH al 0,1 %). Se combinaron las fracciones, se concentraron, se neutralizaron con NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, para producir el compuesto del título como una espuma de color marrón claro (t_R 3,76 min (condiciones 4), MH⁺ = 426,2, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.08 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 4.85 (m, 1H); 4.01 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.77 (d, 1H); 3.62 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 2.81 (s, 3H); 1.79 (d, 3H)).

Ejemplo 50

4-{3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-metil-piperazin-2-ona

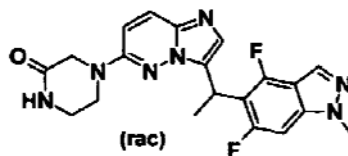


10 Se suspendieron 6-cloro-3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio Q, 50,0 mg, 0,144 mmoles), KF (42,6 mg, 0,719 mmoles), y clorhidrato de 1- metil-piperazin-2-ona (67,0 mg, 0,431 mmoles) en NMP (0,4 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 veces) y agua (4 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color marrón claro (t_R 3,75 min (condiciones 5), (t_R 11,35 min (condiciones 2), MH⁺ = 425,9, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.07 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 4.85 (m, 1H); 4.01 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.78 (d, 1H); 3.62 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 2.81 (s, 3H); 1.79 (d, 3H)).

Ejemplo 51

(rac)-4-{3-[1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-}-piperidin-2-ona

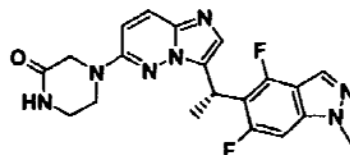
20



25 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 28, utilizando (rac)-6-cloro-3-[1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazina (Compuesto intermedio R) en lugar de (rac)-6-cloro-3-[1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazina (t_R 0,96 min (condiciones 4), MH⁺ = 412, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.13 - 8.00 (m, 2H); 7.80 (d, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.02 - 3.89 (m, 4H); 3.72 (d, 1H); 3.54 (q, 2H); 3.21 (d, 1H); 3.13 (d, 1H); 1.79 (d, 3H)).

Ejemplo 52

4-{3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona

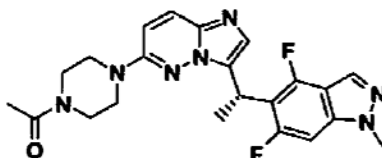


30 Se suspendieron 6-cloro-3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio Q, 50 mg, 0,144 mmoles), KF, 42,6 mg, 0,719 mmoles), y piperazin-2-ona (44,5 mg, 0,431 mmoles) en NMP (0, mL). Se agitó la RM a 170°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 veces) y agua (4 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y luego se cristalizó en EtOAc/pentano, para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (t_R 3,63 min (condiciones 5), (t_R 10,82 min (condiciones 2), MH⁺ = 412,2, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.07 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 4.85 (m, 1H); 3.95 (d, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.73 (d, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.17 (m, 2H); 1.79 (d, 3H)).

35

Ejemplo 53

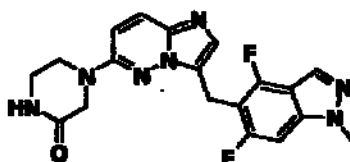
1-(4-{3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-il)-etanona



- 5 Se suspendieron 6-cloro-3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazina (Compuesto intermedio Q, 36,6 mg, 0,105 mmoles), KF (30,6 mg, 0,526 mmoles), y 1-acetilpiperazina (40,5 mg, 0,316 mmoles), en NMP (0,4 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 3.5 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 veces) y agua (4 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color marrón claro (t_R 3,80 min (condiciones 5), t_R 13,31 min (condiciones 3), MH⁺ = 440,3, RMN ¹H en DMSO- d₆: 8.12 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.96, (s, 3H); 3.36 (m, 8H); 1.99 (s, 3H); 1.79 (d, 3H)).

Ejemplo 54

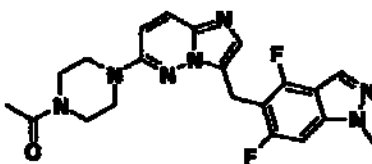
4-[3-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-ona



- 15 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 52, utilizando 6-cloro-3-((4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-metil)-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio T, (100 mg, 0,300 mmoles), y piperazin-2-ona (90 mg, 0,899 mmoles) (t_R 3,47 min (condiciones 4), MH⁺ = 398, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.13 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.09 (d, 1H), 4.27 (s, 2H); 3.98 (m, 2H); 8.67 (m, 2H), 3.29(m, 2H)).

Ejemplo 55

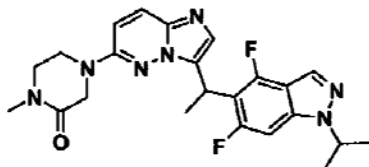
- 20 1-(4-(3-((4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-metil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-il)-etanona



- 25 Se combinaron 6-cloro-3-((4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-metil)-imidazo-[1,2-b]-piridazina (Compuesto intermedio T, 40,0 mg, 0,12 mmoles), KF (34,8 mg, 0,6 mmoles), y 1-acetilpiperazina (46,1 mg, 0,36 mmoles) en NMP (0,3 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 veces) y agua (4 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color marrón claro (t_R 3,72 min (condiciones 5), MH⁺ = 426,3, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.16 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 4.27 (s, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.50 (s, 6H); 3.44 (m, 2H); 2.03 (s, 3H)).

Ejemplo 56

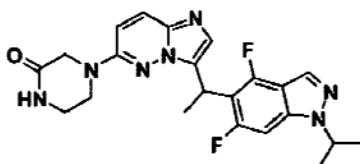
(rac)-4-(3-(1-(4,6-difluoro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-etil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-metil-piperazin-2-ona



5 Se suspendieron (rac)-6-cloro-3-(1-(4,6-difluoro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-etil)-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio U, 56,4 mg, 0,15 mmoles), KF (43,6 mg, 0,75 mmoles), y clorhidrato de 1-metilpiperazin-2-ona (51,4 mg, 0,45 mmoles) en NMP (0,4 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ al 10 % (2 veces) y agua (4 veces). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea, y produjo el compuesto del título como una espuma de color marrón claro (t_R 4,06 min (condiciones 5), MH⁺ = 454,3, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.09 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.05 (d, 1H), 4.86 (m, 2H); 4.03 (d, 1H); 3.81 (d, 1H); 3.64 (m, 2H); 3.24 (m, 2H); 2.80 (s, 3H); 1.79 (d, BH), 1.41 (m, 6H)).

Ejemplo 57

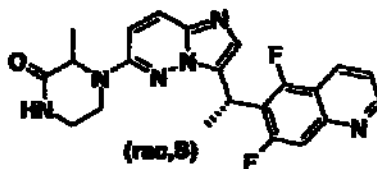
(rac)-4-(3-(1-(4,6-difluoro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-etil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-2-ona



15 Se suspendieron (rac)-6-cloro-3-(1-(4,6-difluoro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-etil)-imidazo[1,2-b]piridazina (Compuesto intermedio U, 56,4 mg, 0,15 mmoles), KF (44,5 mg, 0,75 mmoles), y piperazin-2-ona (46,4 mg, 0,45 mmoles) en NMP (0,5 mL). Se agitó la RM a 180°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con CH₃CN, y se purificó mediante cromatografía en fase inversa (Büchi MPLC: del 5 - 28 % de CH₃CN, HCOOH al 0,1 %). Las fracciones se combinaron, se concentraron, se neutralizaron con NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y se cristalizaron en EtOAc, para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (t_R 3,98 min (condiciones 5), MH⁺ = 440,3, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.09 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.05 (d, 1H), 4.86 (m, 2H); 4.03 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 3.54 (d, 2H); 3.17 (m, 2H); 1.79 (d, 3H); 1.41 (m, 6H)).

Ejemplo 58

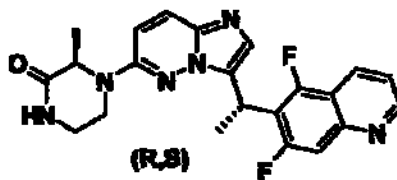
(rac)-4-(3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-metil-piperazin-2-ona



25 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 18, utilizando 6-[(S)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina enantioméricamente pura (Compuesto intermedio B, 50 mg, 0,145 mmoles) en lugar del racemato, y cromatografía en fase inversa (Büchi MPLC: 5 - 24 % de CH₃CN, HCOOH al 0,1 %) para la purificación (t_R 3,58 min (condiciones 5), t_R 7,38 y 8,53 min (condiciones 2), MH⁺ = 423,1, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.92 (m, 1H); 8.46 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.69 - 7.54 (m, 3H); 7.02 (d, 1H); 4.95 (m, 1H); 4.51 y 4.28 (q, 1H); 3.87 (m, 1H); 3.38 - 2.88 (m, SH); 1.86 (m, 3H); 1.32 y 0.92 (d, 3H)).

Ejemplo 59

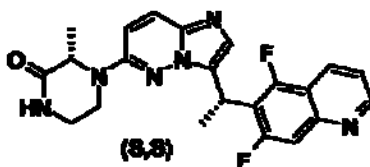
(R)-4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-metil-piperazin-2-ona



5 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 18, utilizando 6-[(S)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-5,7-difluoro-quinolina enantioméricamente pura (Compuesto intermedio B, 50 mg, 0,145 mmoles), y (R)-3-metil-piperazin-2-ona (33,1 mg, 0,29 mmoles) en lugar de los racematos, y cromatografía instantánea para la purificación. Mezcla en proporción 2:1 del compuesto del título con el compuesto del Ejemplo 60 (t_R 3,59 min (condiciones 5), t_R 8,66 y 10,19 min (condiciones 3, 90 % de n-hexano y 10 % de isopropanol), MH⁺ = 423,1, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.91 (m, 1H); 8.42 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.80(d, 1H); 7.69 - 7.50 (m, 3H); 7.05 (d, 1H); 10 4.93 (m, 1H); 4.50 y 4.28 (q, 1H); 3.87 (m, 1H); 3.43 - 2.89 (m, 3H); 1.84 (m, 3H); 1.30 y 0.93 (d, 3H)).

Ejemplo 60

(S)-4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-metil-piperazin-2-ona



15 El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 18, utilizando 6-[(S)-1-(6-cloro)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-etil]-5,7-difluoro-quinolina enantioméricamente pura (Compuesto intermedio B, 50 mg, 0,145 mmoles), y (S)-3-metil-piperazin-2-ona (33,1 mg, 0,29 mmoles) en lugar de los racematos, y cromatografía instantánea para la purificación. Mezcla en proporción 70:30 del compuesto del título con el compuesto del Ejemplo 59 (t_R 3,54 min (condiciones 5), t_R 8,63 y 10,13 min (condiciones 3, 90 % de n-hexano y 10 % de isopropanol), MH⁺ = 423,1, RMN ¹H en DMSO-d₆: 8.92 (m, 1H); 8.43 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.66 - 7.51 (m, 3H); 7.00 (d, 1H); 20 4.93 (m, 1H); 4.49 y 4.29 (q, 1H); 3.85 (m, 1H); 3.40 - 2.88 (m, 3H); 1.85 (m, 3H); 1.30 y 0.93 (d, 3m).

Ensayo enzimático de C-Met

Se ensayaron una cantidad de compuestos de la presente invención en un ensayo de fosforilación de quinasa basado en anticuerpos, de la siguiente manera.

Ensayo de perfilación de EPK c-Met:

25 El ensayo de quinasa EPK para la tirosina quinasa receptora c-Met se desarrolló, utilizando la proteína de fusión GST recombinante purificada, que contiene el dominio citoplasmático de la enzima. Se purificó la GST-c-Met(969 - 1390) mediante cromatografía de afinidad.

30 El ensayo de la quinasa se basa en la tecnología LanthaScreen™. LanthaScreen™ es la detección de la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) que utiliza quelatos de Lantánido para medir las interacciones entre diferentes compañeros de enlazamiento. En un ensayo de quinasa TR-FRET, una especie donadora de Lantánido de largo tiempo de vida se conjuga con un anticuerpo que se enlaza específicamente a un producto fosforilado de una reacción de quinasa que se marca con un fluoróforo aceptor adecuado. Esta interacción mediada por anticuerpos pone el donador de Lantánido y el aceptor en cerca uno del otro, de tal manera que puede tener lugar a transferencia de energía de resonancia, dando como resultado un aumento detectable en la señal de FRET.

40 Las reacciones de la quinasa se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 384 pozos, en un volumen de reacción total de 9,05 μL. Las placas de ensayo se prepararon con 0,05 μL por pozo del compuesto de prueba en la concentración de prueba apropiada, como se describe bajo "Preparación de Diluciones del Compuesto". Las reacciones se iniciaron mediante la combinación de 4,5 μL de solución de ATP con 4,5 μL de mezcla de enzima-sustrato (que consiste de quinasa y sustrato). Las concentraciones finales en las reacciones de la quinasa fueron de

ES 2 426 405 T3

Tris/HCl 35 mM, DTT 1 mM, Tween20 al 0,025 %, orto-vanadato de sodio 10 μ M, BSA al 0,25 %, DMSO al 0,6 %, $MgCl_2$ 10 mM, $MnCl_2$ 3 mM, ATP 2 μ M, Fluoresceína-PolyEAY 50 nM, y enzima 0,3 nM.

Se incubaron las reacciones durante 60 min a temperatura ambiente, y se detuvieron mediante la adición de 4,5 μ L de amortiguador de detención (EDTA 50 mM, NP40 al 0,04 %, Tris/HCl 20 mM).

- 5 Posteriormente, se añadieron 4,5 μ L de mezcla de detección (Tris/HCl 50 mM, DTT 2 mM, Tween20 al 0,05 %, orto-vanadato de sodio 20 μ M, BSA al 1 %, 1,72 μ g/mL de anticuerpo Tb-PY20) a las reacciones de detención. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente, se midieron las placas en un lector de fluorescencia BMG Pherastar. El efecto del compuesto sobre la actividad enzimática se obtuvo en todos los ensayos a partir de las curvas de progreso lineal, y se determinó a partir de una lectura (medición del punto final). Los resultados se resumen en la Tabla 1 más adelante.
- 10

Preparación de diluciones de los compuestos

- Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO (10 mM) y se transfirieron a tubos con forma de V o de fondo plano, de 1,4 mL, que contaban con una matriz bidimensional única. Se almacenaron estas soluciones a $-20^{\circ}C$ si no se utilizaron inmediatamente. Para el procedimiento de prueba, se descongelaron los viales y se identificaron mediante un escáner, por lo cual se generó una hoja de cálculo que guió las siguientes etapas del procesamiento.
- 15

Las diluciones de los compuestos se hicieron en placas de 96 pozos. Este formato hizo posible el ensayo de máximo 40 compuestos individuales de ensayo a 8 concentraciones (puntos individuales) incluyendo 4 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluyó la producción de "placas de dilución previa", "placas maestras", y "placas de ensayo".

- 20 Placas de dilución previa: Se utilizaron placas de polipropileno de 96 pozos como placas de dilución previa. Se preparó un total de 4 placas de dilución previa, incluyendo 10 compuestos de ensayo cada uno en las posiciones A1 - A10 de la placa, un compuesto estándar en la posición A11, y un control de DMSO en la posición A12. Todos las etapas de dilución se llevaron a cabo en un robot HamiltonSTAR.

- 25 Placas maestras: Se transfirieron 100 μ L de las diluciones de los compuestos individuales, incluyendo el compuesto estándar y los controles de las 4 "placas de dilución previa" a una "placa maestra" de 384 pozos, incluyendo las siguientes concentraciones 1,820, 564, 182, 54,6, 18,2, 5,46, 1,82 y 0,546 μ M, respectivamente, en sulfóxido de dimetilo al 90 %.

- 30 Placas de ensayo: Se prepararon luego "placas de ensayo" idénticas pipeteando 50 nL de cada una de las diluciones de los compuestos de las "placas maestras" en las "placas de ensayo" de 384 pozos, por medio de un dispensador de 384 canales HummingBird. Estas placas se utilizaron directamente para el ensayo, el cual se llevó a cabo en un volumen total de 9,05 μ L. Esto condujo a una concentración final de los compuestos de 10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01 y 0,003 μ M, y una concentración final de DMSO del 0,5 % en el ensayo.

Tabla1:

Ejemplo	c-Met IC ₅₀ [uM]	Ejemplo	c-Met IC ₅₀ [uM]	Ejemplo	c-Met IC ₅₀ [uM]	Ejemplo	c-Met IC ₅₀ [uM]
1	0.0086	16	0.0017	31	0.0082	46	0.03
2	< 0.003	17	0.024	32	0.0074	47	0.015
3	0.0052	18	0.0083	33	0.014	48	0.14
4	0.68	19	0.0071	34	0.01	49	0.016
5	< 0.003	20	0.027	35	0.0099	50	0.0083
6	0.0045	21	0.019	36	0.011	51	0.022
7	0.0041	22	0.014	37	0.058	52	< 0.003
8	0.0057	23	0.015	38	0.031	53	0.0052
9	0.0029	24	0.004	39	0.084	54	0.02
10	< 0.003	25	0.015	40	0.039	55	0.029
11	0.0036	26	0.026	41	0.023	56	0.027
12	0.008	27	0.073	42	0.049	57	0.017
13	< 0.003	28	0.017	43	0.084	58	0.0027
14	0.0079	29	0.055	44	0.014	59	0.003
15	0.0054	30	0.0066	45	0.17	60	0.0026

Ensayos celulares dependientes de c-Met

Se ensayaron una cantidad de compuestos de la presente invención en un ensayo de proliferación y fosforilación dependiente de c-Met de la siguiente manera.

Ensayo de Proliferación de GTL-16:

5 La línea de células de cáncer gástrico amplificada con MET, GTL-16, se cultivó bajo condiciones estándar de cultivo de células en DMEM [Medio Eagle Modificado de Dulbecco] (alto en glucosa) suplementado con suero de ternera fetal al 10 % inactivado por calor y L-glutamina 2 mM. Para los ensayos de proliferación, se sembraron las células a razón de 3,000 por pozo en placas de 96 pozos. 24 h más tarde, se preparó una serie de diluciones de 10 puntos de cada compuesto (etapas triples, en el intervalo de 1 mM a 0,05 mM) en DMSO. Se diluyó luego el compuesto 1,000 veces en el medio de cultivo en dos etapas y, se lo añadió a las células por triplicado, lo cual dio como resultado un volumen final de 100 μ L por pozo, y concentraciones máximas finales del compuesto de 1 mM. Se incluyó un control de solamente de DMSO. Las células se incubaron durante 72 h, y se midió luego la cantidad de células viables mediante la adición de 20 μ L de reactivo MTS (Ensayo Acuoso No Radioactivo de Proliferación de Células CellTiter 96®, Promega), una incubación adicional durante 30 min, y la lectura de la densidad óptica a 490 nm. El cálculo de los valores de IC₅₀ a partir de estos datos se hizo utilizando el software de ajuste de la curva XLFit 4.3.2.

15 Autofosforilación de c-Met de GTL-16 medida mediante detección AlphaScreen®:

Las células de cáncer gástrico GTL-16 amplificadas con MET humana se sembraron en placa en placas de 384 pozos con una densidad de 10,000 células en 20 μ L de medio de cultivo completo (DMEM con alto contenido de glucosa suplementado con suero de ternera fetal al 10 % (v/v) inactivado por calor al y de piruvato de sodio 1 mM), y se incubaron a 37 % de C/5 % de CO₂/95 % de humedad, durante 20 h. Se lavaron las células, y se añadieron 30 μ L del amortiguador del ensayo (DMEM con alto contenido de glucosa, piruvato de sodio 1 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 %). Se diluyeron los compuestos en placas de compuestos de 384 pozos, para obtener diluciones seriales de 8 puntos para 40 compuestos de ensayo en DMSO al 90 %, así como un compuesto de referencia más 16 controles altos y 16 controles bajos (inhibidos). Estas placas de compuestos se diluyeron previamente en una relación de 1:200 en amortiguador de ensayo en una placa de dilución previa del compuesto, y se transfirieron 10 μ L de solución del compuesto previamente diluido a la placa de células utilizando una pipeta de 384 pozos, lo cual dio como resultado una concentración final de DMSO del 0.11 %. Se incubaron las células durante 1 hora a 37 % de C/5 % de CO₂/95 % de humedad. Se removió el sobrenadante, se lisaron las células en 25 μ L de amortiguador de lisis RIPA [ensayo de radio inmuno precipitación] suplementado con vanadato de sodio 2 mM, y un cóctel inhibidor de proteasa, y las placas de células se almacenaron a -80°C.

30 Para la detección de p-c-Met, se utilizó un ensayo basado en AlphaScreen®. AlphaScreen® (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificada), ALPHA, Perkin Elmer, E.U.A.) es una tecnología de ensayo de proximidad basada en perlas no radioactivas con el fin de estudiar las interacciones biomoleculares en un formato homogéneo de placa de microtitulación. Esta técnica se ha adaptado para medir la fosforilación de las proteínas celulares endógenas en lisados celulares, mediante el uso de pares de anticuerpos específicos contra la proteína total y un epítipo fosfoespecífico. Se transfirieron 5 μ L del lisado celular a placas Proxiplates de bajo volumen de 384 pozos para la detección, utilizando una pipeta de 384 pozos. Primero, se añadieron 5 μ L de una premezcla de un anticuerpo anti-c-Met (0,25 μ g/mL f.c.), un anticuerpo biotinilado PY20 (anticuerpo de fosfotirosina, 0,05 μ g/mL f.c.), y perlasceptoras acopladas con Proteína-A AlphaScreen® (10 μ g/mL f.c.) en amortiguador RIPA suplementado con TOP BLOCK al 0,25 % (v/p), vanadato de sodio 2 mM, y un cóctel inhibidor de proteasa; se selló la placa, y se incubó sobre un agitador de placas durante 2 h a temperatura ambiente. Segundo, se agregaron 2 μ L de amortiguador de dilución que contenía perlas donadoras recubiertas con estreptavidina AlphaScreen® (10 μ g/mL f.c.) en amortiguador RIPA, y se incubó la placa sobre un agitador de placas como anteriormente, durante 2 h adicionales; se leyó la placa en un lector de placas compatible con AlphaScreen®, utilizando los ajustes convencionales de AlphaScreen®. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 2.

45

Tabla 2:

Ejemplo	GTL-16 IC ₅₀ [μM]		Ejemplo	GTL-16 IC ₅₀ [μM]	
	Proliferación	Fosforilación c-Met		Proliferación	Fosforilación c-Met
1	0,0091	< 0,003	30	0,037	<0,003
2	0,0017	0,0027	31	0,015	0,0047
3	0,006	< 0,003	32	0,025	<0,003
5	0,0036	< 0,003	33	0,046	0,009
6	0,0116	0,003	34	0,065	0,007
7	0,0064	0,0021	35	0,045	0,008
8	0,0155	< 0,003	36	0,025	<0,003
9	0,01	0,0022	40	0,147	0,011
10	0,0146	< 0,003	41	0,049	<0,003
11	0,0072	0,0044	42	0,193	0,039
13	0,0092	0,0025	44	0,133	0,031
15	0,018	0,0083	46	0,047	0,015
16	0,015	0,0055	47	0,019	0,0055
17	0,02	0,014	48	0,168	0,035
18	0,0092	na□	49	0,029	0,0065
19	0,016	< 0,003	50	0,011	0,0027
20	0,021	0,007	51	0,016	0,008
21	0,009	< 0,003	52	0,011	0,0022
22	0,015	0,006	53	0,022	0,0044
23	0,0085	0,0033	54	0,036	<0,003
24	0,0098	0,004	56	0,049	0,007
25	0,013	0,008	57	0,036	0,009
26	0,066	0,010	58	0,0071	0,0037
27	0,173	0,003	59	0,0056	0,0036
28	0,026	0,011	60	0,0048	0,0023
29	0,136	0,025			

Solubilidad

5 Se ensayaron una cantidad de compuestos de la presente invención en un ensayo de solubilidad a un pH de 7 y en fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSIF).

Se determinó la solubilidad de los compuestos mediante la suspensión de aproximadamente 0,3 a 1,0 mg de sustancia farmacológica en 0,1 mL de amortiguador de fosfato a un pH de 7, y respectivamente, FaSSIF.

10 Se obtuvo el amortiguador de pH 7 de Merck como Amortiguador de Fosfato Tritisol®. El medio para simular el intestino delgado superior en ayuno (Fasted State Simulated intestinal Fluid [Fluido intestinal Simulado en Estado de Ayuno]) o FaSSIF, se desarrolló de acuerdo con la publicación de J. Dressmann: Jantratid Ekarat; Janssen Niels; Reppas Christos; Dressman Jennifer B., Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update. Pharmaceutical Research (2008), 25(7), 1663 - 76.

La composición de FaSSIF se describe en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Composición	
Taurocolato de sodio (mM)	3
Lecitina (mM)	0,2
Ácido maleico (mM)	19,12
Hidróxido de sodio (mM)	34,8
Cloruro de sodio (mM)	68,62
pH	6,5
Osmolalidad (mOsm kg ⁻¹)	180 ± 10
Capacidad amortiguadora (mmol l ⁻¹ ΔpH ⁻¹)	10

5 Primero se disuelven el taurocolato de sodio y el cloruro de sodio en 400 mL de agua purificada, seguido por la adición de 1 mL de HCl 1 N. Después de agitar durante 30 min, se agrega la lecitina, y se somete la mezcla a sonicación durante 30 min. Se agita la solución durante 2 h antes de la adición de ácido maleico y 500 mL de agua. Luego se agita la solución durante la noche, y se ajusta el pH a 6,8 a la mañana siguiente con NaOH 1 N, y se ajusta el volumen total hasta 1 litro. La solución final es transparente y se almacena a 4°C cuando no se usa.

10 Las suspensiones o soluciones se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Después de la separación de la parte no disuelta mediante filtración (centrifugación utilizando filtros de PVDF o PTFE de 0,45 μm), se diluyeron las soluciones, si fuera necesario, con acetonitrilo para obtener concentraciones por debajo de 1,0 mg/mL antes del análisis mediante UPLC. Se analizaron luego las muestras por UPLC, para obtener el nivel de las concentraciones del compuesto en los diferentes medio. Antes de los análisis, se desarrolló un método para cada compuesto con la calibración correspondiente.

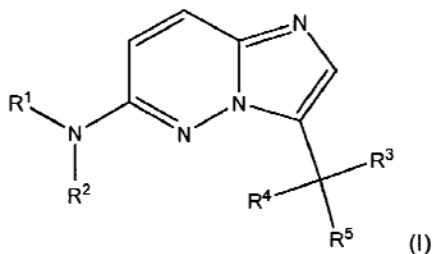
15 Parámetros de la UPLC: Columna Aquity 50 * 2,1 mm, C18, 1,7 μm; Temperatura de la columna: 40°C; fase móvil A: agua MilliQ + TFA al 0,1 % y B acetonitrilo, grado de gradiente, + TFA al 0,1 %. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	Solubilidad	
	Amortiguador pH 7 (mg/mL)	FaSSIF (mg/mL)
2	0,029	0,289
5	0,091	0,164
7	0,248	0,172
11	0,032	1,354
28	0,117	0,374

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

- 5 R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo monocíclico saturado de 6 ó 7 miembros, el cual comprende un átomo de N del anillo al cual están unidos R¹ y R², y opcionalmente un átomo N adicional del anillo, en donde este grupo monocíclico está sustituido o no sustituido una o más veces por un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquil-carbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo-carbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, amino-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo, oxo;

R³ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

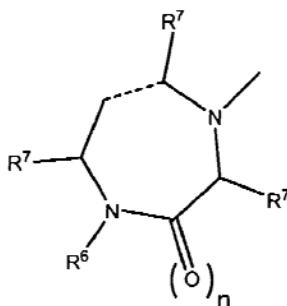
R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

- 15 R⁵ es indazolilo o quinolinilo estando cada uno sustituido por al menos un átomo de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un N-óxido del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo:



- 20 en donde:

la línea punteada es o bien un enlace ausente o es un enlace sencillo;

n es 0 o 1

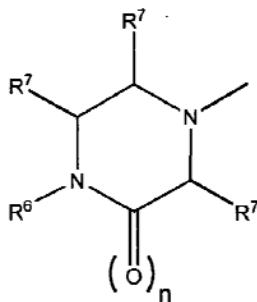
- 25 R⁶ es hidrógeno o un grupo seleccionado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxycarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, amino-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcoxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo; y

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono no sustituido o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido seleccionado a partir de halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un grupo:



en donde,

10 R⁶ es hidrógeno o un grupo seleccionado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, formilo, amino-carbonilo, amino-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilcarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alcóxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, piridilo; y

15 cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono no sustituido o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido seleccionado a partir de halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en donde,

R⁵ es indazolilo o quinolinilo sustituido por al menos un sustituyente halo,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, en donde,

R⁵ es indazolilo o quinolinilo sustituido por al menos un sustituyente de flúor,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de La fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5, en donde,

25 R⁵ es indazolilo o quinolinilo sustituido por uno o dos sustituyentes de flúor,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir de:

(rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-metil-piperazin-2-ona;

4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-B-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-metil-piperazin-2-ona;

30 (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona;

- 4-{3-[(R)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona;
- 4-{3-[(S)-1-(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona;
- (rac)-5,7-difluoro-6-[1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina;
- 5,7-difluoro-6-[(S)-1-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina;
- 5 (rac)-5,7-difluoro-6-[1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina;
- 5,7-difluoro-6-[(S)-1-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-etil]-quinolina;
- (rac)-1-(4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-(4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-il)-etanona;
- (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-carbaldehído;
- 10 4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-carbaldehído;
- éster metílico del ácido (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-carboxílico;
- amida del ácido (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-carboxílico;
- amida del ácido 4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-carboxílico;
- 15 (rac)-1-(4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona;
- (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-3-metil-piperazin-2-ona;
- (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-[1,4]-diazepan-5-ona;
- (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-ciclopentil-piperazin-2-ona;
- (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1,3-dimetil-piperazin-2-ona;
- 20 (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-fenil-piperazin-2-ona;
- (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-5-metil-piperazin-2-ona;
- (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-6-metil-piperazin-2-ona;
- (rac)-4-{3-[1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-(piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 4-{3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-metil-piperazin-2-ona;
- 25 (rac)-4-{3-[1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona;
- 4-{3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona;
- 1-(4-{3-[(S)-1-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-1-il)-etanona;
- 4-{3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1-metil-piperazin-2-ona;
- 4-{3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-piperazin-2-ona;
- 30 5,7-difluoro-6-(6-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il-metil]-quinolina;
- 5,7-difluoro-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il-metil]-quinolina;

- 1-{4-[3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona;
- 4-[3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-carbaldehído;
- Éster metílico del ácido 4-[3-(5,7-difluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico;
- 4-[3-(7-fluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-1-metil-piperazin-2-ona;
- 5 4-[3-(7-fluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-ona;
- 1-{4-[3-(7-fluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona;
- (rac)-4-{3-[1-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo-[1,2 b]-piridazin-6-il]-1-metil-piperazin-2-ona};
- (rac)-4-{3-[1-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo-[1,2b]-piridazin-6-il]-piperazin-2-ona};
- (rac)-1-(4-{3-[1-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona);
- 10 4-[3-(5-fluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-1-metil-piperazin-2-ona;
- 4-[3-(5-fluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-2-ona;
- 1-{4-[3-(5-fluoro-quinolin-6-il-metil)]-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona;
- (rac)-4-{3-[1-(5-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo-[1,2 b]-piridazin-6-il]-1-metil-piperazin-2-ona};
- (rac)-4-{3-[1-(5-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo-[1,2b]-piridazin-6-il]-piperazin-2-ona};
- 15 (rac)-1-(4-{3-[1-(5-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona);
- (rac)-4-(3-(1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-metil-piperazin-2-ona;
- 4-{3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-1-metil-piperazin-2-ona};
- (rac)-4-{3-[1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-}-piperidin-2-ona;
- 4-{3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]-piperazin-2-ona};
- 20 1-(4-{3-[(S)-1-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-il}-etanona);
- 4-[3-(4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il-metil)-imidazo-[1,2-b]-piridazin-6-il]-piperazin-2-ona;
- 1-(4-(3-((4,6-difluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)-metil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-il)-etanona;
- (rac)-4-(3-(1-(4,6-difluoro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-etil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-metil-piperazin-2-ona;
- (rac)-4-(3-(1-(4,6-difluoro-1-isopropil-1H-indazol-5-il)-etil)]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-2-ona;
- 25 (rac)-4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-S-metil-piperazin-2-ona};
- (R)-4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-3-metil-piperazin-2-ona};
- (S)-4-{3-[(S)-1-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-3-metil-piperazin-2-ona}.
8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un compuesto farmacéutico.
- 30 9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por tirosina quinasa c-Met. I

10. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por tirosina quinasa c-Met.
- 5 11. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de La fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo, y uno o más material(es) portador(es) y/o diluyente(s) farmacéuticamente aceptables.
- 10 12. Una composición farmacéutica combinada, adaptada para administración simultánea o secuencial, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, cantidad(es) terapéuticamente efectiva(s) de uno o más compañeros de combinación, y uno o más material(es) portador(es) y/o diluyente(s) farmacéuticamente aceptables.
- 15 13. Un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha enfermedad, que incluye tumores sólidos y metástasis derivadas de los mismos, se selecciona de carcinoma de células renales papilares (CCRP) hereditarias, formas esporádicas de CCRP, cáncer renal, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, carcinoma gástrico, carcinoma pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, leiomiomas, glioblastoma, melanoma, sarcoma de la parte blanda alveolar.
- 20 14. El uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha enfermedad, que incluye tumores sólidos y metástasis derivadas de los mismos, se selecciona de carcinoma de células renales papilares (CCRP) hereditarias, formas esporádicas de CCRP, cáncer renal, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de
- 25 15. Una composición farmacéutica combinada de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho compañero de combinación se selecciona de inhibidores de aromatasas; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/reducen una actividad de proteína quinasa o lípido quinasa; compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadotropina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina amino-peptidasa; bisfosfonatos; modificadores de respuesta biológica; anticuerpos anti-proliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; inhibidores de la proteína del huso de quinesina; inhibidores de MEK; leucovorina; aglutinantes EDG; compuestos contra la leucemia; inhibidores de ribonucleótido reductasa; inhibidores de la S-adenosil-metionina descarboxilasa; esteroides angiostáticos; corticosteroides; compuestos fotosensibilizantes.
- 30