

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 657**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)
A61K 31/5025	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)
A61P 7/00	(2006.01)	A61P 7/02	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)	C07D 487/02	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)	C07D 237/06	(2006.01)
C07D 249/12	(2006.01)	C07D 249/10	(2006.01)
C07D 237/20	(2006.01)	C07D 235/04	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)	C07D 277/82	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2008 E 08845285 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 2178881**

54 Título: **Nuevos derivados de 6-triazolopiridazin-sulfanil benzotiazol y bencimidazol, su procedimiento de preparación, su aplicación como medicamentos, composiciones farmacéuticas y nueva utilización como inhibidores de Met**

30 Prioridad:

09.08.2007 FR 0705789
02.04.2008 FR 0801819

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.01.2014

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

ALBERT, EVA;
BACQUE, ERIC;
NEMECEK, CONCEPTION;
UGOLINI, ANTONIO y
WENTZLER, SYLVIE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 657 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).

DESCRIPCION

Nuevos derivados de 6-triazolopiridazin-sulfanil benzotiazol y bencimidazol, su procedimiento de preparación, su aplicación como medicamentos, composiciones farmacéuticas y nueva utilización como inhibidores de Met

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 6-triazolopiridazin-sulfanil benzotiazol, su procedimiento de preparación, los nuevos intermedios obtenidos, su aplicación como medicamentos, las composiciones farmacéuticas que los contienen y la nueva utilización de tales derivados de 6-triazolopiridazin-sulfanil benzotiazol.

La presente invención se refiere más particularmente a nuevos derivados de 6-triazolopiridacina-sulfanil benzotiazol que presentan una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de proteínas, en particular, de quinasas.

10 Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia son compuestos citotóxicos que plantean problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos utilizados actúen selectivamente sobre las células cancerosas, con exclusión de las células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de una quimioterapia puede consistir por lo tanto en la utilización de medicamentos que actúen sobre vías metabólicas o elementos
15 constitutivos de estas vías, expresados mayoritariamente en las células cancerosas, y que no sean expresados o se expresen minoritariamente en las células sanas. Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de los grupos hidroxilo de restos específicos de proteínas, tales como restos tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas: de esta manera, las proteínas quinasas juegan un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la adhesión y motilidad celulares, la diferenciación celular o la supervivencia celular, jugando determinadas proteínas quinasas una función central en el inicio, desarrollo y terminación de los eventos del ciclo celular.

Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, determinados procesos representan dianas atractivas para tratar determinadas enfermedades. Como ejemplo, se
25 puede citar principalmente la angiogénesis y el control del ciclo celular así como el de la proliferación celular, en los cuales las proteínas quinasas pueden jugar un papel esencial. Estos procesos son esenciales principalmente para el crecimiento de los tumores sólidos así como para otras enfermedades: principalmente las moléculas inhibitoras de dichas quinasas son susceptibles de limitar las proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en los cánceres, y pueden intervenir en la prevención, regulación o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer o también la apoptosis neuronal.

30 El documento WO 2007/064797 describe derivados de triazolopiridazina como inhibidores de c-Met útiles en el tratamiento del cáncer.

La presente invención describe nuevos derivados nuevos dotados de efectos inhibidores sobre proteínas quinasas. Estos productos pueden así particularmente utilizarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades que
35 pueden ser moduladas por la inhibición de proteínas quinasas.

Los productos según la presente invención presentan principalmente una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de quinasas. Entre las quinasas para las que se ha investigado una modulación de la actividad, se prefieren la MET así como los mutantes de la proteína MET.

40 La presente invención se refiere igualmente a la utilización de dichos derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del ser humano.

Así, uno de los objetos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerígena, actuando en particular frente a las quinasas. Entre las quinasas para las que se ha investigado una modulación de la actividad, se prefiere la MET.

45 En la parte farmacológica a continuación, se muestra en ensayos bioquímicos y en líneas celulares, que los productos de la presente solicitud inhiben así principalmente la actividad de autofosforilación de la MET y la proliferación de las células cuyo crecimiento depende de la MET o de sus formas mutantes.

La MET, o Receptor del Factor de Crecimiento de Hepatocitos, es un receptor con actividad tirosina quinasa que se expresa en particular en las células epiteliales y endoteliales. El HGF, Factor de Crecimiento de Hepatocitos, está descrito como el ligando específico de la MET. El HGF es secretado por las células mesenquimales y activa el receptor MET que se homodimeriza. Como consecuencia, el receptor se autofosforila en las tirosinas del dominio catalítico Y1230, Y1234 e Y1235.

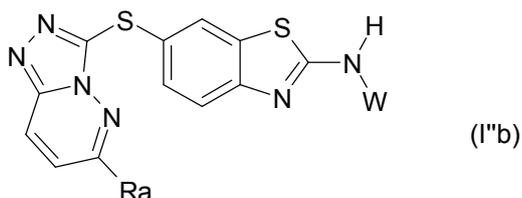
50 La estimulación de la MET por el HGF induce la proliferación, *scattering* (o dispersión), motilidad celular, resistencia a apoptosis, invasión y angiogénesis.

La MET, de la misma manera que el HGF, se encuentra sobreexpresada en numerosos tumores humanos y en una gran variedad de cánceres. La MET también se encuentra amplificada en tumores gástricos y glioblastomas. También se han descrito numerosas mutaciones puntuales del gen de la MET en tumores, en particular en el dominio quinasa aunque también en el dominio yuxtamembrana y el dominio SEMA. La sobreexpresión, amplificación o las mutaciones provocan la activación constitutiva del receptor y una desregulación de sus funciones.

5 La presente invención se refiere así principalmente a inhibidores nuevos de la proteína quinasa MET y de sus mutantes, que pueden utilizarse para un tratamiento antiproliferativo y antimetastásico, principalmente en oncología.

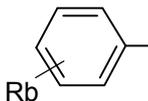
La presente invención se refiere igualmente a inhibidores nuevos de la proteína quinasa MET y de sus mutantes, que pueden utilizarse para un tratamiento antiangiogénico, principalmente en oncología.

10 La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I''b):



en la que

- Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de cloro o bien el radical:



15 con Rb que representa un átomo de halógeno o un radical S-heteroarilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂;

- W representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o el radical COR en el que R representa :

- un radical alquilo sustituido opcionalmente con OCH₃ o NR₃R₄ ;
- 20 ○ un radical cicloalquilo
- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con OCH₃ o NR₃R₄, o un radical O-(CH₂)_n- OCH₃ o un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄; un radical O-fenilo o O-(CH₂)_n-fenilo, con n que representa un número entero de 1 a 2:

- - o el radical NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR₃R₄, o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y que contienen opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH;

30 con NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido con uno o varios radicales elegidos entre los radicales alquilo;

con el término radical alquilo o Alk que designa un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

con el término radical cicloalquilo que designa un radical carbocíclico saturado que contiene 3 a 10 átomos de carbono,

35 con el término alcoxi que designa un radical que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

con el término heteroarilo que designa un radical monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 12 eslabones,

estando dichos productos de fórmula (I''b) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I''b).

En los productos de fórmula (I) y en el texto a continuación:

- 5 • el término radical alquilo (o Alk) designa los radicales, lineales y, llegado el caso, ramificados, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo y decilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados : se prefieren los radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;
- el término radical alcoxi designa los radicales lineales y, llegado el caso, ramificados, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;
- 10 • el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y preferentemente el átomo de cloro, bromo o flúor.
- el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y designa así especialmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- 15 • el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 eslabones, interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre: se pueden citar, por ejemplo, los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridilo, azetidilo, piperacinilo, piperidilo, homopiperacinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, hexahidropirano, oxodihidropiridacinilo, o también oxetanilo estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;
- 20 • los términos arilo y heteroarilo designan los radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 eslabones, que pueden contener opcionalmente un eslabón $-C(O)$, conteniendo los radicales heterocíclicos uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre O, N, o S, estando N, llegado el caso, sustituido opcionalmente;
- 25 • el término radical arilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 eslabones tales como, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antraceno, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y aún más particularmente el radical fenilo. Se puede indicar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón $-C(O)$ es, por ejemplo, el radical tetralona ;
- el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 5 a 12 eslabones : los radicales heteroarilo monocíclicos tales como, por ejemplo, los radicales tienilo tal como 2--tienilo y 3--tienilo, furilo tal como 2--furilo, 3--furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2--piridilo, 3--piridilo y 4--piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 ó 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente, entre ellos más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridacinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente; los radicales heteroarilo bicíclicos tales como, por ejemplo, los radicales benzotienilo tal como 3--benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinolona, tetralona, adamantilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano, etilendioxifenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofurpirazolilo, tetrahidropirrolpirazolilo, oxotetrahidropirrolpirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo u oxodihidropiridino-pirazolilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

Como ejemplos de radicales heteroarilo o bicíclicos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, indazolilo o pirazolilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente.

El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados con grupos diversos conocidos por el experto en la técnica entre los que se pueden citar, por ejemplo:

- 50 • entre los compuestos de salificación, las bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o las bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina,
- entre los compuestos de esterificación, radicales alquilo para formar grupos alcóxicarbonilo, tales como, por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo o bencilóxicarbonilo, pudiendo estar estos radicales alquilo sustituidos con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, alcoxi,

acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

5 Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos, tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

10 Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre en particular en los ciclohexanos monosustituídos, cuyo sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre los dobles enlaces, o bien sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

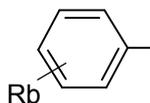
20 Los radicales cíclicos que pueden formar por una parte R1 y R2 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los indicados anteriormente para los sustituyentes opcionales de los radicales heterocicloalquilo, es decir, uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2; NHA1q, N(A1q)2 y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo y CO-fenilo, tales que en estos últimos radicales, los radicales alquilo, heterocicloalquilo y fenilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2; NHA1q y N(A1q)2,

25 Los radicales cíclicos que pueden formar por una parte R1 y R2 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están principalmente opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, alcoxi, CH2-pirrolidinilo, CH2-fenilo, heteroarilo y fenilo, en los que los radicales alquilo, pirrolidinilo y fenilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, oxo y alcoxi.

30 Los radicales heterocicloalquilo tales como se han definido anteriormente representan principalmente los radicales azepanilo, morfolinilo y pirrolidinilo, piperidilo y piperacínilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente, tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación.

35 Cuando NR1R2 o NR3R4 forma un ciclo como se ha definido anteriormente, dicho ciclo aminado puede elegirse principalmente entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo, morfolino o piperacínilo, estando estos radicales ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica a continuación : por ejemplo con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo y CH2-fenilo, estando los radicales alquilo o fenilo ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

40 Cuando en los productos de fórmula (I), Ra representa el radical :



Rb está principalmente en posición para.

Cuando Rb definido anteriormente representa un átomo de halógeno, Rb representa principalmente flúor.

45 La presente invención tiene muy particularmente por objeto los productos de fórmula (I^b) tales como se han definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes :

- (6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo
- (6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo
- 6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 50 • 1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-[6-{{1,2,4}triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il]urea

- 1-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea
 - 1-[2-{{(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il}etil}-3-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea
 - 5 • (6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo
 - 1-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea
 - N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida
 - 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea
 - 10 • 6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo
 - N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
 - 6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
 - N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-4-carboxamida
 - 6-{{6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
 - 15 • N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
 - 1-(6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
 - N-(6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
 - N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanamida
 - N-(6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I"b).

La presente invención tiene también como objetivo cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I"b) tales como se han definido anteriormente

- 25 Los productos según la invención se pueden preparar a partir de métodos convencionales de química orgánica. Los esquemas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 siguientes ilustran los métodos utilizados para la preparación de los productos de fórmula (I"b).

A este respecto, esto no pretende limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

- 30 Los productos de fórmula (I) tales como se definen anteriormente según la presente invención pueden prepararse así especialmente según los procedimientos descritos en los esquemas 2, 3, 4, 5, 6 y 7 siguientes.

La presente invención tiene así igualmente como objetivo el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I"b) según el esquema 2 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente como objetivo el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I"b) según el esquema 4 tal como se define a continuación.

- 35 La presente invención tiene así igualmente como objetivo el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I"b) según el esquema 5 tal como se define a continuación.

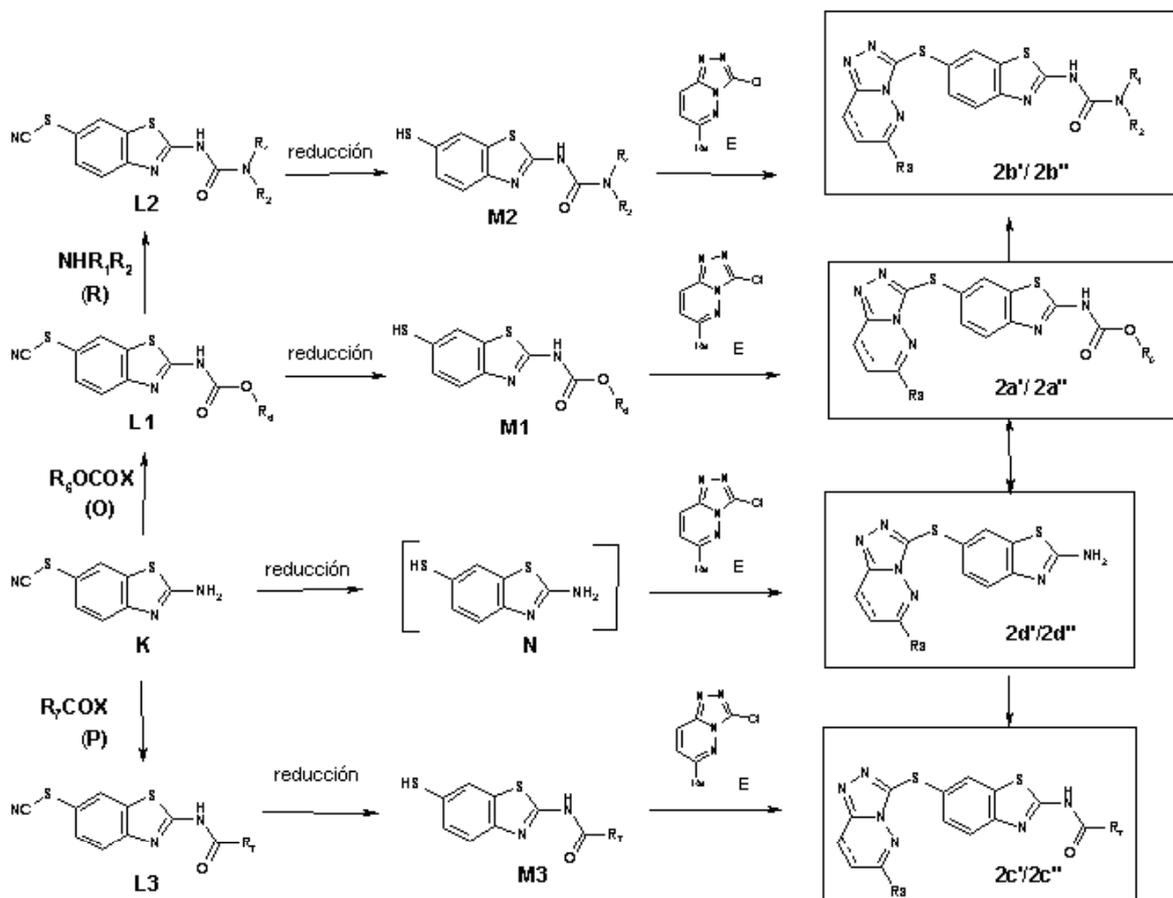
La presente invención tiene por lo tanto igualmente como objetivo el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I"b) según el esquema 5bis tal como se define a continuación.

- 40 La presente invención tiene así igualmente como objetivo el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I"b) según el esquema 6 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente como objetivo el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I"b) según el esquema 7 tal como se define a continuación.

En el conjunto de los esquemas a continuación, en las fórmulas (I'') y (I'), A es S y W y Ra tienen los significados indicados anteriormente.

Esquema 2 : Síntesis de derivados benzotiazoles de fórmulas (2a'), (2b'), (2c'), (2d'), (2a''), (2b''), (2c''), (2d'')



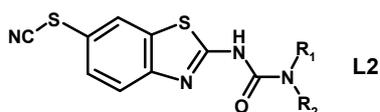
- 5 En el esquema 2 anterior, los sustituyentes Ra, R1 y R2 tienen los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I'') y el sustituyente R6, en los compuestos de fórmulas (O), (L1), (M1) y (2a'')/(2a'), representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR3R4 o OCH₃, un radical fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, y n representa un número entero de 1 a 2 tal que OR6 representan los valores correspondientes de R tal como se define anteriormente para los productos de fórmula (I''). El sustituyente R7 en los compuestos de fórmulas (M3), (L3), (P) y (2c'')/(2c') representa un radical cicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR3R4 o OCH₃, en los que R3 y R4 tienen los significados indicados anteriormente y n representa un número entero de 1 a 2.

en los compuestos de fórmulas 2a'', 2b'', 2c'' y 2d'', --- representa un doble enlace.

- 15 En el esquema anterior 2, los benzotiazoles de fórmula general (2a''), (2b''), (2c'') y (2d'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (2a'), (2b'), (2c') y (2d') se pueden preparar a partir del tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) (compuesto comercial).

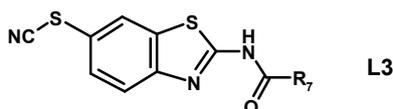


- 20 Los carbamatos de fórmula general (L1) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción con un clorocarbonato de fórmula (O) (X = Cl) sobre el tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio, a una temperatura cercana a 20°C.



Los compuestos de fórmula general (L2) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los carbamatos de fórmula (L1) en la que R6 = fenilo, con las aminas NHR1R2 de fórmula (R) (con R1 y R2 tales como se han definido anteriormente), en presencia de un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a 20°C.

- 5 Las ureas (2b') y (2b'') se pueden obtener, por ejemplo, respectivamente a partir de los carbamatos (2a') y (2a'') en los que R6 = fenilo, de la misma manera que las ureas (L2) se obtienen por reacción de las aminas sobre los carbamatos de tipo (L1).



Los compuestos de fórmula general (L3) se pueden obtener, por ejemplo:

- 10 • por reacción de un cloruro de ácido de fórmula (P) (X = Cl) con el tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura cercana a 20°C.
- por reacción de un anhídrido de ácido de fórmula (P) (X = OCOR7) con el tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina a una temperatura cercana a 20°C.
- 15 • por acoplamiento del tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) con un ácido de fórmula (P) (X = OH) en las condiciones descritas, por ejemplo, por D. D. DesMarteau; V. Montanari (*Chem Lett*, 2000 (9),1052), en presencia de 1-hidroxibenzotriazol y de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 40°C.

- 20 De la misma manera que las carboxamidas (L3) pueden obtenerse mediante acilación de la amina (K), las carboxamidas (2c') y (2c'') pueden obtenerse respectivamente a partir de las aminas (2d') y (2d'').

Los compuestos de fórmula general (M1), (M2) y (M3) se pueden obtener, por ejemplo, por reducción de los compuestos de fórmula general (L1), (L2), (L3) con DL-ditiotreitolo, en presencia de dihidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C.

- 25 El compuesto de fórmula general (N) puede prepararse in situ por reducción del compuesto de fórmula (K) para proporcionar directamente los derivados amino de fórmula (2d') y (2d''), por ejemplo, con borohidruro de sodio en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina y a una temperatura cercana a 95°C o comprendida entre 20°C y 95°C.

- 30 Más particularmente, los benzotiazoles de fórmula general (2d') y (2d'') se pueden preparar respectivamente de igual forma a partir de los carbamatos de fórmula (2a') y (2a'') en la que R6 = t-butilo por reacción, por ejemplo, con el ácido trifluoroacético en un disolvente tal como el diclorometano, a una temperatura cercana a 20°C.

Recíprocamente, los benzotiazoles de fórmula general (2a') y (2a'') se pueden preparar igualmente a partir de los benzotiazoles de fórmula respectivamente (2d') y (2d''), por ejemplo, por reacción con un clorocarbonato de fórmula (O) (X = Cl), en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como el hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura cercana a 20°C.

- 35 Más particularmente, los benzotiazoles de fórmula general (2a''), (2b''), (2c'') y (2d'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (2a'), (2b'), (2c') y (2d') se pueden preparar, por ejemplo:

- 1) bien por acoplamiento de un compuesto de fórmula (E) con los derivados (M1), (M2) y (M3) y (N) engendrados *in situ* por reducción de los derivados (L1), (L2), (L3) y (K) con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como la N, N-dimetilformamida y en presencia de una base tal como la trietilamina, a una temperatura cercana a 95°C o bien comprendida entre 50°C y 95°C.

- 2) bien por acoplamiento de los derivados (M1), (M2) y (M3) aislados y de un compuesto de la fórmula (E), en presencia de borohidruro de sodio en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura próxima a 95°C.

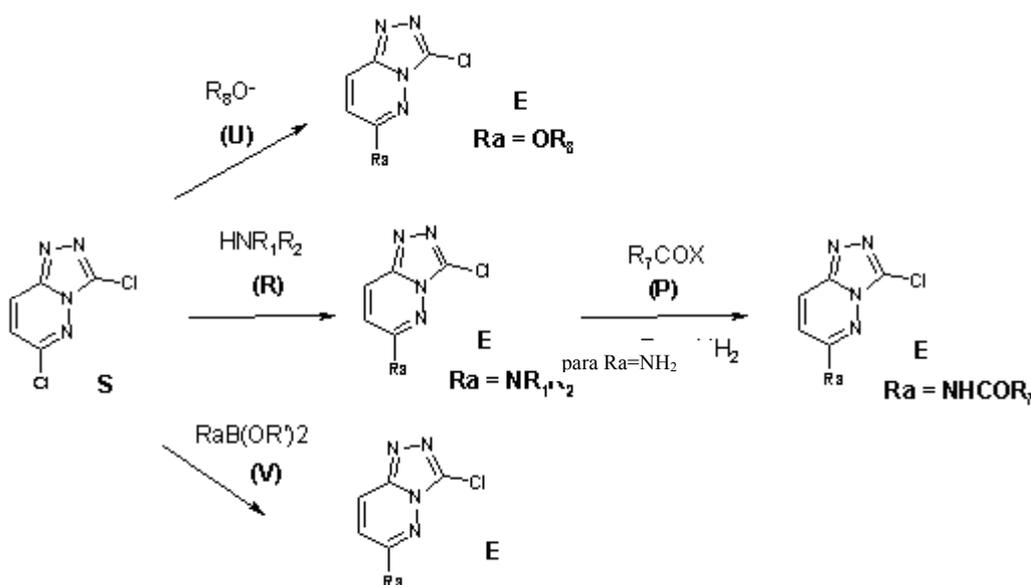
- 3) bien por acoplamiento de los derivados aislados (M1), (M2) y (M3) y de un compuesto de fórmula (E) en las condiciones descritas, por ejemplo, por U. Schopfer *et al* (*Tetrahedron*, 2001, 57, 3069) en presencia de n-tributil

fosfina, de terc-butolato de potasio, de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y de bis(2-difenilfosfinafeni)éter en un disolvente tal como el tolueno a una temperatura cercana a 110°C

4) bien por acoplamiento de un compuesto de fórmula (E) con los derivados (M1), (M2) y (M3) y (N) engendrados *in situ* por reducción de los derivados (L1), (L2), (L3) y (K) en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C.

Las condiciones reductoras 1) y 2) pueden proporcionar los productos de fórmula (2a), (2b), (2c) y (2d) tales que --- representa un enlace sencillo o doble mientras que las condiciones 3) y 4) proporcionan los productos de fórmula (2a), (2b), (2c) y (2d) tales que = representa un enlace doble..

Esquema 3 : Otras vías de síntesis de los derivados triazolopiridacina de fórmula (E)



En el esquema 3 anterior, los sustituyentes R_a , R_1 y R_2 tienen los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''). El sustituyente R_7 representa un radical alquilo o cicloalquilo.

El sustituyente R_8 representa :

- bien un radical alquilo sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente,
- bien un radical cicloalquilo

Los compuestos de fórmula (E) se pueden obtener, por ejemplo, como se indica en el esquema 3 anterior, a partir de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial de fórmula (S).

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que R_a representa un radical OR_8 pueden obtenerse por el tratamiento de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (S) con un alcoholato de fórmula (U), a una temperatura cercana a 80°C y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que R_a representa un radical NR_1R_2 pueden obtenerse por el tratamiento de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (S) con una amina de fórmula (R), a una temperatura cercana a 20°C y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o, en el caso en el que NR_1R_2 es NH_2 , con amoniaco acuoso, en un disolvente tal como dioxano, en un tubo sellado, a una temperatura comprendida entre 70°C y 90°C .

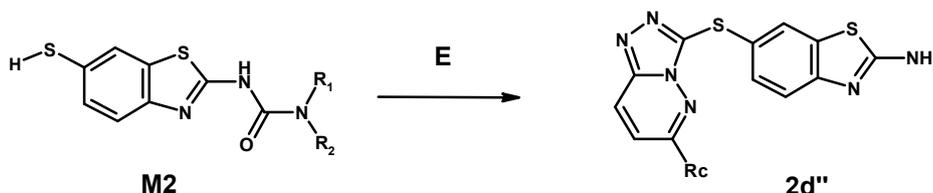
Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que R_a representa un radical $NHCOR_7$ pueden obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula general (E) con $R_a = NH_2$ con un compuesto de fórmula (P) como se describe para los compuestos de fórmula general (L3), (1e') y (1e'').

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que R_a representa un radical arilo o heteroarilo pueden obtenerse, por ejemplo :

• a partir de los ácidos borónicos de fórmula (V) ($R^7=H$), en presencia de hidróxido de bario octahidrato y de (1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno) di-cloropaladio (II) en un disolvente tal como, por ejemplo N,N-dimetilformamida, a una temperatura cercana a 80°C.

o, alternativamente, a partir de los ésteres borónicos de fórmula (V), en presencia de dicloro bis (trifenilfosfina) de paladio en un disolvente tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, en presencia de una base tal como sosa 1N, a una temperatura cercana a 80°C .

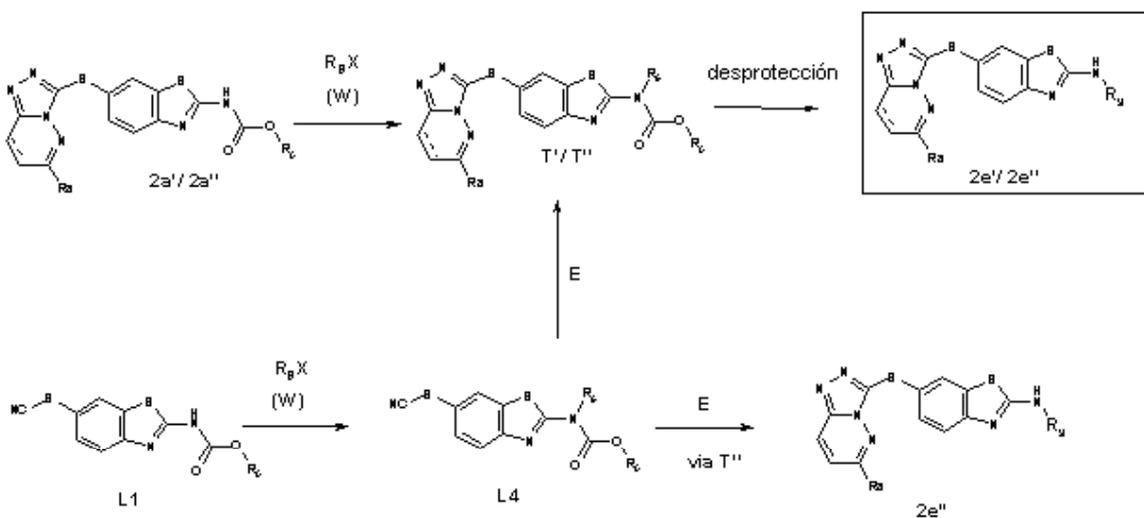
Esquema 4 : Otra vía de síntesis de los derivados 2-amino benzotiazoles de fórmula (2d'')



10 Según el esquema 4 anterior, los 2-amino benzotiazoles de fórmula general (2d'') pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (M2) y un compuesto de fórmula (E), en presencia de carbonato de potasio, en un disolvente tal como sulfóxido de dimetilo. La reacción se efectúa, por ejemplo, bajo microondas, durante aproximadamente 10min, a una temperatura cercana a 190°C. En el compuesto obtenido de fórmula (2d''), el sustituyente R_c representa un átomo de hidrógeno o bien un radical heteroarilo no unido por un átomo de nitrógeno o bien un radical fenilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente para el sustituyente R_a.

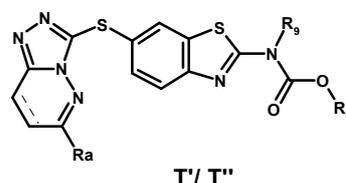
15

Esquema 5 : Síntesis de los derivados benzotiazoles de fórmula (2e') y (2e'')



20 Según el esquema 5 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2e') y (2e'') pueden prepararse respectivamente a partir de los compuestos de fórmula (2a') y (2a'').

En el esquema 5 anterior, el sustituyente OR₆ representa preferentemente O-t-Butilo. El sustituyente R₉ representa un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR₃R₄ (R₃ y R₄ tales como se han definido anteriormente).

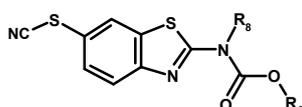


Los carbamatos de fórmula general (T') y (T'') se pueden obtener respectivamente por reacción de los carbamatos de fórmula general (2a') y (2a'') con R6 = t-Bu preferentemente, por ejemplo, con los halogenuros de alquilo de fórmula (W), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 20 y 90°C.

- 5 Los benzotiazoles de fórmula general (2e') y (2e'') se pueden preparar igualmente a partir de los compuestos de fórmula (L1), preferentemente con R6 = tBu, a través de los compuestos de fórmula (T') y (T'').

Más particularmente, los compuestos de fórmula general (2e') y (2e'') se pueden obtener respectivamente por tratamiento de los compuestos (T') y (T'') aislados, por ejemplo, con ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura cercana a 20°C,

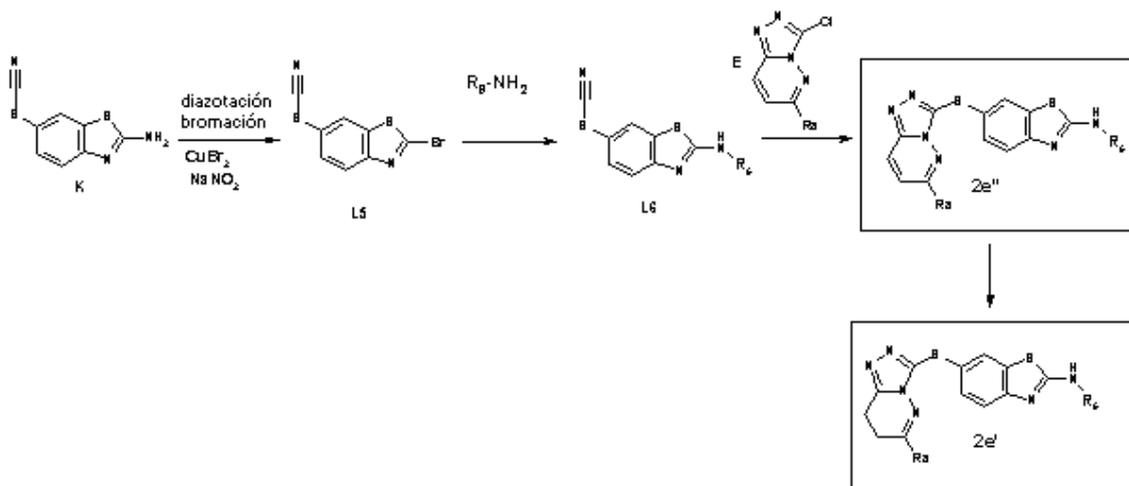
- 10 Alternativamente, los compuestos de fórmula general (2e'') se pueden obtener directamente por reacción de los compuestos de fórmula (L4) y (E), a través del compuesto (T'') formado *in situ*, por ejemplo, en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C, seguido opcionalmente de un tratamiento *in situ* con ácido trifluoroacético a 20°C si es necesario.



L4

- 15 Los carbamatos de fórmula general (L4) se pueden obtener por reacción de los carbamatos de fórmula general (L1), por ejemplo, con los halogenuros de alquilo de fórmula (W), en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 20 y 90°C.

Esquema 5bis : Síntesis de los derivados benzotiazoles de fórmula (2e') y (2e'')



- 20 Alternativamente, según el esquema 5bis anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2e'') pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmulas (L6) y (E), por ejemplo, en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrogenocarbonato de sodio en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C.

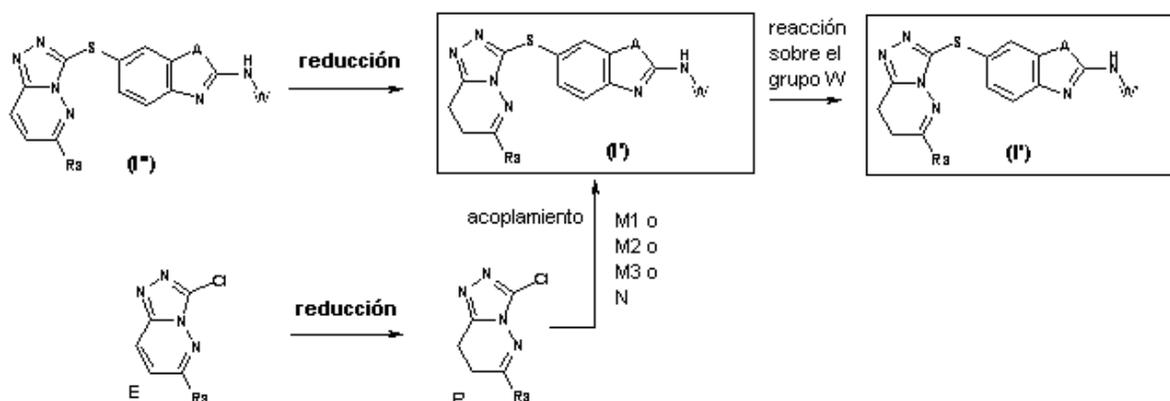
Los benzotiazoles de fórmula general (2e') se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (2e''), según los métodos descritos a continuación para la preparación de los compuestos (I') a partir de los compuestos (I'').

- 25 Los compuestos de fórmula (L6) se pueden preparar a partir del derivado 2-bromobenzotiazol (L5) por tratamiento con un derivado NH2R9, por ejemplo, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura próxima a 20°C. El sustituyente R9 representa un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 (R3 y R4 tales como se han definido anteriormente).

- 30 Los compuestos de fórmula (L5) se pueden preparar a partir del tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) (compuesto comercial), por ejemplo, por tratamiento con un nitrito de alquilo y de bromuro cuproso, en un disolvente

tal como el acetonitrilo, a una temperatura próxima a 0-20°C, según el método descrito por Jagabandhu Das *et. al.* en *J. Med. Chem.* 2006, 49, 6819-6832.

Esquema 6 Otras vías de síntesis de los derivados reducidos de fórmulas (I')

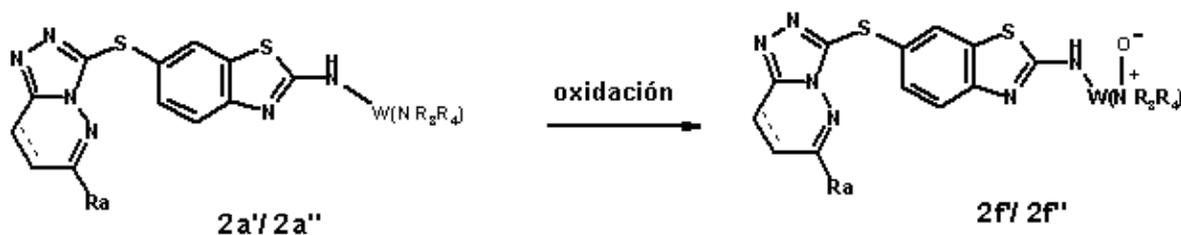


5 Según el esquema 6 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (I') se pueden preparar igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I''), por reducción, por ejemplo, con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura cercana a 80°C o bien por reducción con zinc (0) en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.

10 Alternativamente, los compuestos (I') se pueden preparar igualmente a partir de los compuestos de fórmula (E') por acoplamiento con los compuestos de tipo M1, M2, M3 o N, obtenidos como intermedios por reducción de los compuestos L1, L2, L3 o K *in situ*, como se ha descrito anteriormente en el esquema 2. Los compuestos de tipo M1, M2 o M3 también se pueden aislar y utilizar para el acoplamiento con (E'). Los compuestos (E') se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (E) por reducción con zinc, por ejemplo, por reducción con zinc (0) en presencia de ácido acético, a una temperatura próxima a 20°C.

15 Alternativamente, los compuestos (I') se pueden preparar igualmente a partir de otros compuestos (I') por transformación del grupo W en grupo W' de la misma naturaleza que se ha definido anteriormente para W y según el tipo de reacciones definido en el esquema 2: las transformaciones de 2d'/2d'' en 2a'/2a'' y en 2c'/2c'', las transformaciones de 2a'/2a'' en 2d'/2d'' y en 2b'/2b''.

Esquema 7 : Síntesis de los derivados N-óxido benzotiazoles de fórmulas (2f') y (2f'')



20 Según el esquema 7 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2f') y (2f'') pueden prepararse respectivamente a partir de los compuestos de fórmula (2a') y (2a'') cuyo sustituyente W contiene una función básica del tipo NR₃R₄ (R₃ y R₄ tales como se han definido anteriormente con R₃ y R₄ diferentes de H), por oxidación, por ejemplo, con peryodato de sodio, en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.

25 Entre los productos de partida de fórmula A, B, J, K, O, P, Q, R, S, U, V, W algunos son conocidos y pueden obtenerse bien comercialmente o según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de productos comerciales.

30 El experto en la materia entenderá que, para poner en práctica los procedimientos según la invención que se han descrito anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias.

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas:

- los grupos hidroxilo pueden protegerse, por ejemplo, con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropirano, bencilo o acetilo,

- los grupos amino pueden protegerse, por ejemplo, con radicales acetilo, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,

Las funciones ácido se pueden proteger, por ejemplo, en forma de ésteres formados por los ésteres fácilmente escindibles, tales como los ésteres bencílicos o terc-butílicos o ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Se encontrará una lista de diferentes grupos protectores utilizables en los manuales conocidos por el experto en la materia y, por ejemplo, en la patente BF 2 499 995.

10 Se puede indicar que, si se desea y si fuera necesario, los productos intermedios o a los productos de fórmula (I^b) así obtenidos por los procedimientos indicados anteriormente, se puede someter a una o varias reacciones de transformaciones conocidas por el experto en la materia para obtener otras sustancias intermedias u otros productos de fórmula (I^b), tales como, por ejemplo :

a) una reacción de esterificación de la función ácido,

15 b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,

c) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificado a función alcohol,

d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo, o también de la función hidroxilo en función alcoxi,

e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,

20 f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,

g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas a productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

25 Las reacciones a) a g) se pueden realizar en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia tales como, por ejemplo, las indicadas a continuación.

a) Los productos descritos anteriormente pueden ser objeto, si se desea, sobre las eventuales funciones carboxi, de reacciones de esterificación que pueden realizarse según los métodos usuales conocidos por el experto en la materia.

30 b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente se pueden realizar, si se desea, en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, principalmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también con ácido clorhídrico o sulfúrico.

La reacción de saponificación se puede realizar según los métodos usuales conocidos por el profesional, tales como por ejemplo en un disolvente, tal como metanol o etanol, dioxano o dimetoxietano, en presencia de sosa o potasa.

35 c) Las funciones carboxilo libre o esterificado opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, a función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica: las funciones carboxi esterificado opcionales pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica y principalmente con hidruro de litio y de aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.

40 Las funciones carboxi libre opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol principalmente con hidruro de boro.

d) Las funciones alcoxi opcionales tales como especialmente metoxi de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, con tribromuro de boro en un disolvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidrocloreuro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o con ácido trifluoroacético a reflujo.

45 e) La eliminación de grupos protectores tales como, por ejemplo, los indicados anteriormente puede realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, especialmente por una hidrólisis ácida realizada con

un ácido tal como ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-toluensulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por hidrogenación catalítica.

El grupo ftalimido se puede eliminar con hidrazina.

5 f) Los productos descritos anteriormente, si se desea, pueden ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo, con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica: dicha reacción de salificación se puede realizar por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico o también ácido tartárico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como por ejemplo etanol o metanol.

g) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente pueden prepararse por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

10 Los productos de fórmula (I"b) tales como se han definido anteriormente así como sus sales de adición con los ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes debido principalmente a sus propiedades inhibitorias de quinasas tal como se ha indicado anteriormente.

Los productos de la presente invención son principalmente útiles para la terapia de tumores.

15 Los productos de la invención pueden así igualmente aumentar los efectos terapéuticos de los agentes antitumorales utilizados corrientemente.

20 Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente por objeto, a título de medicamentos, los productos de fórmula (I"b) tal como se ha definido anteriormente, estando dichos productos de fórmula (I"b) en todas las formas isómeras, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I"b).

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I"b) tales como se han definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte farmacéuticamente aceptable.

25 La invención se extiende así a las composiciones farmacéuticas que a título de principio activo contienen al menos uno de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden, llegado el caso, comprender los principios activos de otros medicamentos antimetabólicos tales como principalmente los basados en taxol, cis-platino, agentes intercalantes de ADN y otros.

30 Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

35 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageados, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparados inyectables, pomadas, cremas o geles ; se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

40 La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección en cuestión, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g por día en adultos, o preferentemente de 0,1 a 2 g por día.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de productos de fórmula (I"b) tales como se han definido anteriormente o de las sales aceptables farmacéuticamente de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de una proteína quinasa.

45 La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de productos de fórmula (I"b) tales como se han definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína quinasa.

Dicho medicamento puede estar destinado principalmente al tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

50 La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína tirosina quinasa es la MET o sus formas mutantes.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

- 5 La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

La presente invención tiene principalmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I"b) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades asociadas a una proliferación no controlada.

- 10 La presente invención tiene particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I"b) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente: trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', afecciones metabólicas, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene así muy particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I"b) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades en oncología y principalmente destinado al tratamiento de cánceres.

- 20 Entre estos cánceres, interesa el tratamiento de tumores sólidos o líquidos, el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos

Los productos de la presente invención citados pueden utilizarse principalmente para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, de pulmón (NSCLC y SCLC), glioblastomas, cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en melanomas, en tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.

- 25 La presente invención también tiene por objeto la utilización de productos de fórmula (I"b) tal como la definida anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

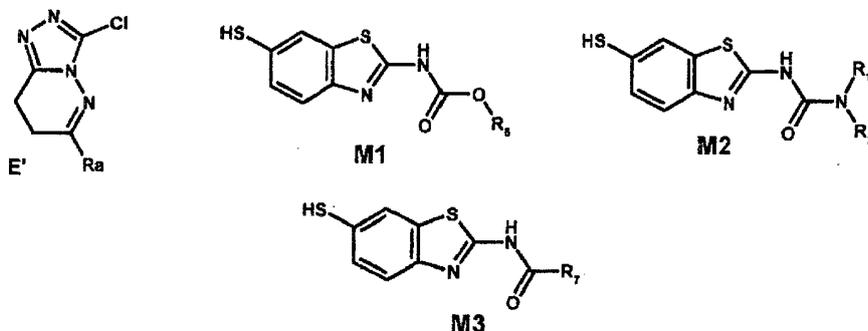
Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

- 30 Los productos de la presente solicitud pueden administrarse principalmente solos o en asociación con la quimioterapia o radioterapia o también en asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

Dichos agentes terapéuticos pueden ser los agentes antitumorales utilizados habitualmente.

Como inhibidores de quinasa, se pueden citar la butirolactona, el flavopiridol y la 2(2-hidroxiethylamino)-6-bencilamino-9-metilpurina denominada olomucina.

- 35 La presente invención tiene también por objeto, como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas E', M1, M2 y M3 tales como se han definido anteriormente y recordados a continuación :



- 40 en los que R6 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR3R4 o OCH3, un radical fenilo, -(CH2)n-fenilo, y n representa un número entero de 1 a 2; R7 representa un radical cicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR3R4 o OCH3 y Ra, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados indicados anteriormente.

Los ejemplos siguientes que son productos de fórmula (I) ilustran la invención, no obstante sin limitarla.

Parte experimental

La nomenclatura de los compuestos de esta presente invención se ha efectuado con el programa informático ACDLABS versión 10.0.

5 Horno de microondas utilizado:

Biotage, Initiator EXP-EU, 300W máx., 2450MHz

Los espectros de RMN de ¹H a 400 MHz y ¹H a 300 MHz se han efectuado en un espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 o BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente sulfóxido de dimetilo-d₆ (DMSO-d₆) referenciado a 2,5 ppm a la temperatura de 303 K.

10 Los espectros de masas se han realizado por alguno de estos análisis:

- LC-MS-DAD-ELSD (MS = Waters ZQ)
- LC-MS-DAD-ELSD (MS = Platform II Waters Micromass)
- UPLC-MS-DAD-ELSD (MS = Quattro Premier XE Waters)

DAD longitud de onda considerada λ= 210-400 nm

15 ELSD: Sedere SEDEX 85; temperatura de nebulización=35 °C ; presión de nebulización=3,7 bares

EJEMPLO 1:

(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo

a) El (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

20 a una suspensión de 242mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina y de 100mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en 3 cm³ de N,N-dimetilformamida a 20°C se añaden 0,14cm³ de trietilamina y 31mg de borohidruro de sodio. La suspensión violeta-marrón parcialmente soluble se agita a 95°C durante 2h. La disolución se enfría a 20°C y se recoge en una mezcla 50/50 de agua y de acetato de etilo. La suspensión resultante se filtra con succión para proporcionar 155mg de un insoluble blanco-crema que contiene el

25 producto esperado con 70% de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo. La extracción de las aguas madre con acetato de etilo seguida de secado de las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración a sequedad en un evaporador giratorio proporciona un aceite semi-cristalizado que se filtra. Se obtienen así 48mg de un polvo blanco que contiene >80% de (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo.

30 Los 155mg de producto que contienen 70% de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo se ponen a reaccionar con 50mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina en N,N-dimetilformamida que contiene 0,07 cm³ de trietilamina y 15mg de borohidruro de sodio. La suspensión violeta-marrón parcialmente soluble se agita a 95°C durante 2h. La disolución se enfría a 20°C y se recoge en una mezcla 50/50 de agua y de acetato de etilo. La suspensión resultante se filtra para proporcionar 112mg de un insoluble blanco-crema que

35 contiene (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo.

Se juntan los lotes de 48mg y de 112mg y se purifica por cromatografía en columna Biotage Si 12M+ eluyendo con un gradiente de 95/5 y de 90/10 de diclorometano y de una disolución 38/17/2 de diclorometano/ metanol/ amoniaco acuoso.

40 Se obtienen 56mg de (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 270°C (Köfler)

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, δ ppm) (DMSO-d₆): 3,78 (s, 3H); 7,40 (t, J = 9,0 Hz, 2H); 7,54 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1 H); 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,03 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 8,10 (dd, J = 5,0 y 9,0 Hz, 2H); 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,51 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 12,15 (m extendido, 1 H).

45 ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 451(-)=(M-H)(-); 453(+)=(M+H)(+)

b) El (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

- 5 a una suspensión blanca de 280mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en 11 cm³ de etanol a 20°C, se añade una disolución de 5mg de dihidrógenocarbonato de potasio en 1,1 cm³ de agua a 20°C, seguido de 480mg de DL-ditiotreitol. La suspensión blanca se agita 18h a reflujo. Se enfría la mezcla de reacción a 20°C, se añaden 10 cm³ de agua y se agita durante 15 minutos. El precipitado se filtra con succión y se lava con grandes volúmenes de agua. Se obtienen 231mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 239(-)=(M-H)(-) ; 241(+)=(M+H)(+)

c) El (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

- 10 a una disolución verde de 1g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo comercial en 12 cm³ de piridina a 0°C, se añaden 0,467 cm³ de clorocarbonato de metilo con jeringa manteniendo la temperatura a 0°C.

La suspensión se agita 2h a 20°C antes de añadir 6 cm³ de una mezcla 50/50 de agua y de acetato de etilo. Se filtra el polvo blanco sobre fritada y se lava sucesivamente con agua y con acetato de etilo.

- 15 Se obtienen 816mg de un polvo blanco de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 264(-)=(M-H)(-) ; 266(+)=(M+H)(+)

d) La 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

- 20 en un tubo para microondas equipado con agitación magnética, se introducen a 20°C 700mg de 6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol y 3,5 cm³ de oxi cloruro de fósforo. La mezcla de reacción se calienta en microondas durante 1h a 150°C antes de añadir 100 cm³ de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una adición suplementaria de hidrógenocarbonato de sodio para neutralizar el medio. La mezcla obtenida se extrae con 3x100 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad para proporcionar 696mg de un sólido naranja que se cromatografía en un cartucho Analogix 40g de sílice 50µm (elución con diclorometano puro y con una mezcla 80/20 de diclorometano/ acetato de etilo). Se obtienen así 597mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz ; δ ppm) (DMSO-d₆): 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 2H); 8,07 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 8,21 (dd, J = 5,0 y 9,0 Hz, 2H); 8,51 (d, J = 9,5 Hz, 1 H).

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 249(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl presente).

- 30 e) El 6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol puede prepararse de la manera siguiente:

- 35 a una mezcla de 4,3g de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)piridacina en 70 cm³ de butanol, a 20°C se añaden 4,6g de hidrocloreuro de hidracinacarboxamida y 5,7 cm³ de trietilamina. La mezcla resultante se calienta a 140°C durante 65h y se enfría a 20°C antes de añadir 300 cm³ de diclorometano. La mezcla de reacción se lava con 150 cm³ de agua desmineralizada. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad para proporcionar 4,93g de un sólido naranja. Este sólido se recoge en óxido de dietilo y se filtra con succión para proporcionar 2,5g de 6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 231(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl presente).

f) La 3-cloro-6-(4-fluorofenil)piridacina puede prepararse de la manera siguiente:

- 40 a una disolución de 300mg de 3-6-dicloropiracina comercial en 12cm³ de dioxano, se añaden 140mg de ácido 4-fluorobenceno borónico y 231mg de hidrógenocarbonato de sodio en 7 cm³ de agua desmineralizada. El medio se desgasifica haciendo burbujear argón durante 5 minutos y se añaden 115mg de tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0). La mezcla obtenida se calienta a 115°C durante 1h30 y se enfría a 20°C antes de añadir 20 cm³ de agua desmineralizada. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con agua desmineralizada.

- 45 Después de secar se obtienen 213mg de un sólido rosa. La extracción de las fases acuosas con 40 cm³ de diclorometano seguido de secado sobre sulfato de magnesio y de concentración a sequedad de la fase orgánica proporciona 213mg de un polvo beige.

- 50 Los 2 sólidos se juntan y se cromatografían en un cartucho Analogix 12g de sílice 50µm – (elución : diclorometano). Se recuperan así 285mg de producto esperado que se cromatografían de nuevo en las mismas condiciones para proporcionar 175mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)piridacina en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 209(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl presente).

Ejemplo 2:

(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 5 a) El (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse como en el ejemplo 1a pero a partir de 56mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo y de 50mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina. Se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 μ M) eluyendo con diclorometano/disolución B 95/5 (disolución B = diclorometano/ metanol / amoniaco 38/17/2). Se obtienen 27mg de (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 495(+)=(M+H)(+)

ESPECTRO RMN : ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm ppm 1,50 (s, 9 H) 7,40 (t, J=9 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1H) 7,65 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=9,0, 5,6 Hz, 2 H) 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 11,82 (br, s,, 1 H)

- 15 b) El (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo se puede preparar como en el ejemplo 1b pero a partir de 615mg de (6-tiocianato-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo, de 10mg de dihidrogenofosfato de potasio y de 926mg de DL-ditiotreitol. Se obtienen así 659mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 281(-)=(M-H)(-) ; 227(+)=(M+H)(-) tBu

- 20 c) El (6-tiocianato-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 1g de 6-tiocianato-benzotiazol-2-ilamina comercial y de 2 cm³ de trietilamina en 20 cm³ de diclorometano a 0°C bajo argón, se añaden 2,1g de dicarbonato di-terc butilo y se agita la mezcla obtenida 1 hora a 0°C. Se vuelve a añadir 147 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina y la mezcla resultante se lleva progresivamente a 20°C en 2 horas con agitación. La disolución transparente verde se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se obtienen 1,765g de un polvo amarillo que se purifican por cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 μ m) eluyendo con un gradiente ciclohexano / acetato de etilo 95/5, 90/10, 85/15, 80/20, 70/30, 60/40. Se obtienen 1,058g de (6-tiocianato-benzotiazol-2-il) carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 308(+)=(M+H)(+)

30 Ejemplo 3:

6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

La 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

- 35 a una mezcla de 127mg de (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en 5 cm³ de diclorometano agitada a 20°C, se añaden 4x0,1 cm³ de ácido trifluoroacético (al 10% de anisol) en 7h, hasta la desaparición del producto de partida. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida para recuperar 186,5mg de polvo amarillo que se purifica por cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 μ m) eluyendo con un gradiente de diclorometano y diclorometano/metanol : 99,5/0,5, 99/1, 98,5/1,5, 98/2, 97,5/2,5, 97/3. Se obtienen así 36,6mg de 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN >260°C (Köfler)

ESPECTRO RMN 66292V ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,31 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,35 - 7,48 (m, 3 H) 7,66 (s, 2 H) 7,98 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

- 45 ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 393(-)=(M-H)(-) 395(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 9:

1-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

- 50 a) La 1-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 1a pero a partir de 240mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, de 338mg de 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 0,14 cm³ de

trietilamina y de 38mg de borohidruro de sodio. El producto bruto obtenido se cromatografía en un cartucho Merck (30g de sílice 15-40µm) eluyendo con diclorometano. Se recuperan así 117 mg de 1-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletíl)urea en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- 5 Espectro RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,34 - 2,46 (m, 6 H) 3,23 - 3,29 (m, 2 H) 3,59 (t, J=3,9 Hz, 4 H) 6,77 (br, s., 1 H) 7,41 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,17 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 10,90 (br, s., 1 H)

Espectro de masas LC-MS-DAD-ELSD : 549(-)=(M-H)(-) ; 551(+)=(M+H)(+)

- 10 b) El 1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea se ha preparado según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 900mg de tiocianato de 2-[[2-morfolin-4-iletíl]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 11 mg de dihidrogenofosfato de potasio y de 1,1g DL-ditiotreitól. Se obtienen así 633mg de 1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 337(-)=(M-H)(-) ; 339(+)=(M+H)(+)

- 15 c) El tiocianato de 2-[[2-morfolin-4-iletíl]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente :

- 20 a una disolución de 1g de éster de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoato de fenilo en 30 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden 0,44 cm³ de 2-morfolin-4-iletanamina a 20°C. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se evapora a sequedad y el resto obtenido se cromatografía en un cartucho Merck 70g (deposición sólida; elución con un gradiente de diclorometano y después diclorometano/metanol 90/10). Se recuperan así 902mg de tiocianato de 2-[[2-morfolin-4-iletíl]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de una espuma incolora cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASA : UPLC-MS-DAD-ELSD: 364(+)=(M+H)(+)

d) El (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoato de fenilo se preparó de la manera siguiente :

- 25 a una disolución de 2,5 g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo comercial en 94 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden, a 20°C, 7,5g de clorocarbonato de fenilo, 4,05g de hidrógenocarbonato de sodio y 9,4 cm³ de agua. La mezcla resultante se agita a 20°C durante 20h y se extrae con 2x150 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan y se lavan con 3X50 cm³ de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra a sequedad a presión reducida. Se recoge el residuo en 50 cm³ de agua, se filtra con succión y se seca a vacío a 20 °C. Se obtienen así 3,45g de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoato de fenilo en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 326(-)=(M-H)(-) ; 328(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 10:

1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea

- 35 a) La 1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea puede prepararse de la manera siguiente : a una disolución de 462mg de 1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea en 5,5 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden 277mg de n-tributil fosfina. Esta mezcla se agita 1h a 20°C con burbujeo de argón antes de añadir 176mg de 3-cloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, 166mg de terc-butolato de potasio, 12mg de tetrafenildifosfoxano y 11 cm³ de tolueno y de agitar 30 min a 20°C con burbujeo de argón. Se añaden a la mezcla resultante 10mg de tris(1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona)dipaladio(0) y se lleva a reflujo durante 17h. Se concentra el disolvente bajo presión reducida y se recoge el resto en agua y ácido clorhídrico HCl 0,1N. La mezcla obtenida se extrae con una mezcla de acetato de etilo/metanol 90/10. Se obtienen 632mg de aceite amarillo que se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) eluyendo con un gradiente diclorometano y diclorometano/metanol 99/1, 98/2, 97/3, 96/4, 95/6, 92/8, 90/10, 80/20. Se obtienen así 75 mg de 1-(2-morfolin-4-iletíl)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: 252°C (Köfler)

- 50 Espectro RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,36 - 2,45 (m, 6 H) 3,24 - 3,36 (m, 2 H) 3,55 - 3,63 (m, 1 H) 6,78 (br, s., 0 H) 7,38 - 7,48 (m, 0 H) 7,57 (d, J=8,5 Hz, 0 H) 8,04 (d, J=1,5 Hz, 0 H) 8,43 (dd, J=9,5, 1,5 Hz, 0 H) 8,70 (dd, J=4,5, 1,5 Hz, 0 H) 10,85 - 10,95 (m, 0 H)

ESPECTRO DE MASA : UPLC-MS-DAD-ELSD: 457(+)=(M+H)(+)

b) La 3-cloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 436mg de [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol en 6 cm³ de tricloruro fosfórico se agita a reflujo durante 3h30. La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución acuosa de sosa 4N y la mezcla obtenida se extrae con una mezcla acetato de etilo/metanol 90/10. La fase acuosa siempre ácida (pH1) se lleva a pH11 mediante la adición de sosa concentrada y se extrae de nuevo con una mezcla acetato de etilo/metanol 90/10. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en vacío. Se obtienen así 808 mg de goma blanquecina. Se recogen 640 mg de esta goma en acetato de etilo y se lava la disolución resultante con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en vacío para proporcionar 281mg de 3-cloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

5 ESPECTRO DE MASA : UPLC-MS-DAD-ELSD: 155(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl presente).

c) El [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 1,71g de 6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol comercial, de 1,90g de formiato de amonio y de 2,13g de Pd/C al 5% en 50 cm³ de metanol se agita a reflujo durante 3h. La mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador y el filtrado obtenido se concentra bajo presión reducida para proporcionar 2,74g de polvo verdoso que se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63mM) eluyendo con un gradiente diclorometano/eluyente B : 95/5, 90/10, 85/15, 80/20 (eluyente B = diclorometano/ metanol/ amoniaco 38/17/2). Se obtienen así 440mg de [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 135(-)=(M-H)(-); 137(+)=(M+H)(+)

20 Ejemplo 11:

1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)urea

a) La 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-[[6-(4-fluorofenil) [1,2,4]triazolo [4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 1a pero a partir de 186mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, de 366mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 0,14 cm³ de trietilamina y de 38mg de borohidruro de sodio. Se obtienen así 73mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: 150°C (Köfler)

30 Espectro RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,04 (d, J=6,4 Hz, 6 H) 1,63 (t, J=10,5 Hz, 2 H) 2,39 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 2,73 - 2,80 (m, 2 H) 3,24 - 3,29 (m, 2 H) 3,56 (br, s., 2 H) 6,76 (br, s., 1 H) 7,41 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 7,51 (dd, J=8,5, 2,0Hz 1H) 7,6 (d, J= 8,5Hz 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,16 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 10,90 (br, s., 1 H)

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 579(+)=(M+H)(+)

35 b) La 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 640mg de tiocianato de 2-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil]carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 7mg de dihidrógenofosfato de potasio y de 729mg de DL-ditiotreitol. Se obtienen así 597mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

40 ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 365(-)=(M-H)(-) 367(+)=(M+H)(+)

c) El tiocianato de 2-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil] carbamoil] amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo se preparó según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 654mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo y de 0,35 cm³ de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]jetanamina. Se obtienen así 783mg de tiocianato de 2-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil] carbamoil] amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 392(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 12:

(6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo

a) El (6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 1a pero a partir de 240mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, de 339 mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-

iletilo, de 0,14 cm³ de trietilamina y de 38mg de borohidruro de sodio. El resto se cromatografía en un cartucho Analogix de 40g de sílice 15-40µm eluyendo con un gradiente diclorometano a diclorometano/metanol 95/5. Se recuperan así 160mg de (6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

5 PUNTO DE FUSIÓN: 202°C (Köfler)

Espectro RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,44 (t, J=4,5 Hz 4 H) 2,59 (t, J=5,5 Hz, 2 H) 3,55 (t, J=4,5 Hz 4 H) 4,29 (tl, J=5,5 Hz, 2 H) 7,40 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,54 (dl, J=8,3 Hz, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,20 (br, s., 1 H) 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,18 (br, s., 1 H)

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 550(-)=(M-H)(-) ; 552(+)=(M+H)(+)

10 b) El (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo se preparó según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 547mg de ((6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, de 12mg de dihidrógenofosfato de potasio y de 1,16g de DL-ditiotreitól. Se obtienen así 885mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 338(-)=(M-H)(-) ; 340(+)=(M+H)(+)

15 c) El (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo se preparó según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 654mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo y de 0,27 cm³ de 2-morfolin-4-iletanamina. El resto obtenido se cromatografía en un cartucho Analogix de 40g de sílice 15-40µm eluyendo con un gradiente diclorometano y diclorometano/ metanol 95/5. Se obtienen así 729mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

20

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 365(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 14:

1-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea

La 1-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea se obtuvo en el ejemplo 13 y tiene las características siguientes :

25

PUNTO DE FUSIÓN: 176°C (Köfler)

Espectro RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,15 (s, 3 H) 2,23 - 2,46 (m, 10 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 6,74 (br, s., 1 H) 7,40 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J= 8,7, 2 Hz 1 H) 7,59 (d, J=8,7 Hz 1 H) 8,02 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 10,91 (br, s., 1 H)

30 ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 562(-)=(M-H)(-) ; 564(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 15:

N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida

a) La N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 1a pero a partir de 202mg de 4-morfolin-4-il-N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)butanamida, de 150mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, de 0,125 cm³ de trietilamina y de 14mg de borohidruro de sodio. El producto bruto obtenido se cromatografía en un cartucho Merck (25g de sílice 15-40µm) eluyendo con diclorometano y con una mezcla diclorometano/ metanol/ amoniaco 38/17/3. Se recuperan así 71mg de N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

40 PUNTO DE FUSIÓN: 220°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 548(-)=(M-H)(-) ; 550(+)=(M+H)(+)

Espectro RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,78 (quin, J=7,1 Hz, 2 H) 2,23 - 2,36 (m, 6 H) 2,5 (2H) 3,47 (t, J=4,6 Hz, 3 H) 7,40 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,24 (d, J=2 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,41 (br, s., 1 H)

45 b) La 4-morfolin-4-il-N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)butanamida se preparó según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 906mg de 4-morfolin-4-il-N-(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)butanamida, de 14mg de dihidrógenofosfato de potasio y de 1,12g de DL-ditiotreitól. Se obtienen así 71mg de 4-morfolin-4-il-N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)butanamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 336(-)=(M-H)(-) ; 338(+)=(M+H)(+)

c) La 4-morfolin-4-il-N-(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)butanamida puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 3,77g de ácido 4-morfolin-4-ilbutanoico, de 7,5 cm³ de trietilamina y de 6,90g de hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en 72 cm³ de diclorometano, se añaden 4,86g de 1-hidroxibenzotriazol y 1,72g de N,N-dimetilpiridin-4-amina. Después de 5min de agitación a 20°C, se añaden a la mezcla obtenida 3,73g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo comercial y se calienta a reflujo 23h antes de volver a 20°C y de concentrar a sequedad la mezcla de reacción. El resto obtenido se cromatografía en un cartucho Analogix de 400g eluyendo con diclorometano y con una mezcla de diclorometano/metanol 95/5. Se recupera una mezcla que se purifica de nuevo en un cartucho Merck de 90g en las mismas condiciones de elución. Se recuperan así 1,76g de 4-morfolin-4-il-N-(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)butanamida en forma de un sólido amorfo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: 363(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 17:

1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)urea

a) La 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 300mg de tiocianato de 2-([2-(dietilamino)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en 6cm³ de etanol, se hace burbujear una corriente de argón durante 5 minutos. Se añaden a continuación 6mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,6cm³ de agua, 396mg de DL-ditiotreitol y 204mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina. La reacción se calienta a reflujo durante 19h y la disolución se evapora a sequedad en vacío. El resto se purifica en un cartucho de sílice Merck de 25 g por deposición sólida eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a diclorometano/(diclorometano 38 / metanol 17 / amoniaco 2) 8/2. Se obtienen así 225mg de 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: 176°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASA : ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 537 +; MH- = 535 -

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 0,97 (t, J=7,3 Hz, 6 H) 2,50 (m parcialmente enmascarado, 6 H) 3,20 (q, J=6,0 Hz, 2 H) 6,73 (m ancho, 1 H) 7,40 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,16 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 10,91 (m extendido, 1 H)

b) El tiocianato de 2-([2-(dietilamino)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 982mg de éster de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoilato de fenilo, 30cm³ de THF y 0,465 cm³ de N,N-dietiletilendiamina. Después de purificar en un cartucho Merck de 30g de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a diclorometano/(diclorometano 38 / metanol 17 / amoniaco 2) 8/2, se obtienen 896mg de tiocianato de 2-([2-(dietilamino)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : UPLC-MS-DAD-ELSD: 348=MH- ; 350=MH+

d) La 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 4,16g de ácido 4-fluorofenil borónico, 9,37g de hidróxido de bario octahidrato, 2,20g de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]di-cloropaladio (II) formando un complejo con diclorometano (1:1) y 5,1g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial en 40cm³ de N, N-dimetilformamida que contiene 10cm³ de agua se calienta en un baño a 80°C durante 1,5h. La suspensión marrón-beige obtenida se enfría a 20°C y se vierte sobre aproximadamente 200cm³ de agua. El insoluble se filtra con succión y se lava sucesivamente con agua y con éter y se seca en vacío a 20°C. El sólido beige resultante se empasta en diclorometano, se filtra con succión y se seca en vacío a 20°C. Se obtienen así 1,24g de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina. A los licores madre combinados se añaden 30g de sílice y la mezcla se evapora a sequedad en vacío. Este resto se deposita sobre un lecho de 10g de sílice en un filtro de vidrio sinterizado y se eluye con diclorometano. Se recuperan así 1,60g adicionales de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina.

Ejemplo 26:

6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-N-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-N-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

- 5 a una mezcla de 263mg de (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo y de 0,10cm³ de éter metílico de cloro-2-etilo en 3cm³ de N, N-dimetilformamida a 20°C, se añaden 45mg de hidruro de sodio al 60% en aceite. La suspensión se calienta en un baño a 90°C una noche. La mezcla de reacción enfriada se co-evapora varias veces a sequedad con tolueno. El resto obtenido se recoge en metanol. Después de 15min de empaste, la suspensión amarilla-marrón se filtra con succión. El insoluble se lava varias veces con metanol. Este sólido se trata con 0,4cm³ de ácido trifluoroacético en 3 cm³ de diclorometano a 20°C durante 2h. La mezcla de reacción resultante se concentra a sequedad en vacío para proporcionar 116mg de 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-N-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de polvo amarillo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: 212°C (Köfler)

- 15 ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 453 +; MH- = 451 -

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : Para este lote, todas las señales son anchas con : 3,27 (s, 3 H) 3,51 (m, 4 H) 7,27 - 7,48 (m, 4 H) 7,95 - 8,03 (m, 2 H) 8,11 (m, 2 H) 8,28 (m, 1 H) 8,48 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 30:

6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina

- 20 a) La 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

- 25 a una disolución de 636mg de [2-(morfolin-4-il)etil](6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en 10cm³ de etanol desgasificado con argón durante 5min se añaden 8mg de dihidrógenofosfato en 1 cm³ de agua, 680mg de DL-ditiotreitol y 336 mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, a 20°C. La suspensión se agita 18h a reflujo. La reacción se pone en la nevera una noche y el sólido blanco-gris se filtra con succión. Este sólido se lava con éter dietílico, se empasta en diclorometano y se filtra con succión. Se obtienen así 222mg de 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco gris cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: 280°C (Köfler)

- 30 ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 508 +; MH- = 506 -

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : Para este lote, todas las señales son anchas con: 2,40 (m, 4 H) 2,50 (m enmascarado, 2 H) 3,48 (m, 2 H) 3,55 (m, 4 H) 7,28 - 7,52 (m, 4 H) 7,96 - 8,03 (m, 2 H) 8,06 - 8,22 (m, 3 H) 8,49 (d, J=10,0 Hz, 1 H)

- 35 b) El [2-(morfolin-4-il)etil](6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse de la manera siguiente :

- 40 a una mezcla de 500mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en 7cm³ de N,N-dimetilformamida a 20°C, se añaden 195mg de hidruro de sodio al 60% en aceite. Después de 5min, se añaden 606mg de hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina. El medio de reacción se agita un fin de semana y se concentra a sequedad en vacío. El resto se purifica en columna Biotage Si-25 M por deposición seca eluyendo con un gradiente diclorometano/disolución B de 95/5 a 90/10 [Disolución B : diclorometano/metanol/amoniaco (38/17/2)]. Se obtienen 647mg de [2-(morfolin-4-il)etil](6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo que se aplica tal cual en las síntesis siguientes.

ESPECTRO DE MASA : UPLC-MS-DAD-ELSD: 421=MH+; 321=(MH+)-TBoc+H

Ejemplo 33:

- 45 (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo

a) El (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 9d pero a partir de 630mg de 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina y de 0,9cm³ de clorofornio de fenilo en 6cm³ de piridina después de 4h de contacto a 20°C. Se obtienen así 823mg de (6-[[6-(4-

fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 265°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 515+

- 5 ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 7,24 - 7,33 (m, 3 H) 7,36 - 7,48 (m, 4 H) 7,56 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,70 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=9,0, 5,4 Hz, 2 H) 8,20 (s ancho, 1 H) 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,68 (m extendido, 1 H)

- 10 La 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina también puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 829mg 2-amino-6-tiocianatobenzotiazol comercial, de 40cm³ de etanol, 20mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1cm³ de agua, de 1,85g de DL-ditiotreitol y de 995mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 1,58g de 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un sólido marrón claro cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 265°C (Köfler)

- 15 Ejemplo 41:

N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

- 20 La N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 273mg de 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en 2cm³ de piridina y de 1cm³ de anhídrido acético a 60°C durante 4h. Se obtienen así 207mg de N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :MH+ = 437 +; MH- = 435 -

- 25 ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2,19 (s, 3 H) 7,40 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,06 - 8,15 (dd, J=9,0, 5,5 Hz, 2 H) 8,23 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,39 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 42:

1-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-oxidomorfolin-4-il)etil]urea

- 30 a) La 1-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-oxidomorfolin-4-il)etil]urea puede prepararse de la manera siguiente :

- 35 a una mezcla de 200mg de 1-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en 5cm³ de ácido acético a 20°C, se añaden 116mg de peryodato de sodio en 0,5cm³ de agua. Después de una noche, se filtra el precipitado. El polvo blanco obtenido es una mezcla que contiene el producto oxidado y el producto de partida. Esta mezcla se recoge en 10cm³ de ácido acético con 155mg de peryodato de sodio disuelto en 1 cm³ de agua. Se deja la mezcla con agitación una noche a 20°C. El precipitado se filtra y se lava sucesivamente con éter diisopropílico y con éter dietílico. Se obtienen 155 mg de polvo blanco de 1-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-oxidomorfolin-4-il)etil]urea cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: 190°C (Köfler)

- 40 ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 567 +; MH- = 565 -

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 3,49 - 4,07 (m, 12 H) 7,41 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,55 (m enmascarado, 1 H) 7,61 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 11,29 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 53:

- 45 6-[[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-[[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 416mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), de 23cm³ de etanol desgasado, de 9,3mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,22cm³ de agua, de 930mg de DL-ditiotreitol y de 413mg de 3-cloro-6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 242mg

de 6-[[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 395+; MH- = 393-

- 5 ESPECTRO RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 7,31 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,46 (m parcialmente enmascarado, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 3 H) 7,84 (ddd, J=10,5, 2,6, 1,7 Hz, 1 H) 7,91 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

- 10 b) La 3-cloro-6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17c pero a partir de 820mg del ácido 3-fluorofenil borónico, de 1,84g de hidróxido de bario octahidrato, de 0,43g de [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]di-cloropaldio (II) formando un complejo con diclorometano (1:1) y 1g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial en 8cm³ de N, N-dimetilformamida desgaseada y 1,96cm³ de agua, después de 1,5h a 80°C. Se obtienen así 506mg de 3-cloro-6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

- 15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,81;

MH+ = 249+

Ejemplo 55:

N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-4-carboxamida

- 20 a) La N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-4-carboxamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 640mg de tiocianato de 2-[(morfolin-4-il-carbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 20cm³ de etanol desgaseado, de 10mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,5cm³ de agua, de 926mg de DL-ditiotreitolo y de 496mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 133mg de N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-4-carboxamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

- 25 PUNTO DE FUSIÓN: >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 508+; MH- = 506-

ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 3,49 - 3,63 (m, 8 H) 7,41 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 7,52 - 7,56 (m ancho, 2 H) 8,02 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,08 - 8,15 (m enmascarado, 1 H) 8,11 (dd, J=9,0, 5,3 Hz, 2 H) 8,50 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 11,52 (m extendido, 1 H)

- 30 b) el tiocianato de 2-[(morfolin-4-il-carbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 2,29g de éster de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en 70 cm³ de tetrahidrofurano y 0,6cm³ de morfolina, después de 4h a 50°C. Se obtienen así 2,11g de tiocianato de 2-[(morfolin-4-il-carbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

- 35 ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS ZQ :

Tiempo de retención Tr (min) = 3,42;

[M+H]⁺: m/z 321; [M-H]⁻: m/z 319

Ejemplo 56:

6-[[6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

- 40 a) La 6-[[6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 167mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), de una mezcla de 5cm³ de etanol y de 5cm³ de tetrahidrofurano desgaseado, de 3,71mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,1cm³ de agua, de 372mg de DL-ditiotreitolo y de 200mg de 3-cloro-6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 169mg de 6-[[6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

45

PUNTO DE FUSIÓN: >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 395+; MH- = 393-

ESPECTRO RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 7,31 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,36 - 7,50 (m, 3 H) 7,61 - 7,76 (m, 5 H) 7,95 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

5 b) La 3-cloro-6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17c pero a partir de 820mg del ácido 2-fluorofenil borónico, de 1,84g de hidróxido de bario octahidrato, de 0,43g de [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]di-cloropaldio (II) formando un complejo con diclorometano (1:1) y 1g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial en 8cm³ de N, N-dimetilformamida desgaseada y 1,96cm³ de agua, después de 4,5h a 80°C. Se obtienen así 416mg de 3-cloro-6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de cristales beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

MH+ = 249+

Ejemplo 60:

N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

15 a) La N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida puede prepararse de manera similar al método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 591mg de 6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en 3cm³ de piridina con 0,46cm³ de cloruro del ácido ciclopropano carboxílico. Después de 5h de reacción a 20°C se añade agua y se filtra con succión el precipitado, que se lava con agua y con éter. Después de cromatografiar el precipitado en sílice, se obtienen 201mg de N-(6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes:

PUNTO DE FUSIÓN: >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 463+; MH- = 461-

25 ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 0,92 - 0,98 (m, 4 H) 1,98 (m, 1 H) 7,40 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,21 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,67 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 64:

1-(6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

30 La 1-(6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 16a pero a partir de 670mg de 3-cloro-6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, de 13,4cm³ de etanol desgaseado, de 127mg de borohidruro de sodio y de 1,14g de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea. Se obtienen así 135mg de 1-(6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: 251°C (Büchi B-545)

35 ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 551 +; MH- = 549-

ESPECTRO RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2,37 - 2,45 (m, 6 H) 3,23 - 3,29 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 6,79 (m ancho, 1 H) 7,44 (m, 1 H) 7,51 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,79 (dm, J=10,4 Hz, 1 H) 7,89 (dm, J=8,0 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=9,9 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=9,9 Hz, 1 H) 10,96 (m extendido; 1H)

40 Ejemplo 65:

N-(6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

45 La N-(6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 100mg de 6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en 5cm³ de piridina y de 0,318cm³ de anhídrido acético a 50°C durante 4h. Se obtienen así 54mg de N-(6-{{6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 437+; MH- = 435-

ESPECTRO RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2,18 (s, 3 H) 7,43 (m, 1 H) 7,52 - 7,65 (m, 2 H) 7,70 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,77 (ddd, J=10,3, 2,7, 1,6 Hz, 1 H) 7,88 (m, 1 H) 8,05 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,23 (d ancho, J=2,0 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,38 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 66:

5 N-(6-{{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanamida

a) La N-(6-{{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanamida puede prepararse de manera similar al método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 560mg de 6-{{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina y de 0,212cm³ de cloruro de 2-metilpropanoilo en 3cm³ de piridina después de 24h a 20°C. A continuación, se añade agua y se agita 5min y el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca en vacío. Se obtienen así, después de purificación en sílice, 305mg de N-(6-{{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanamida en forma de sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 465; MH- = 463

15 ESPECTRO RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1,14 (d, J=6,8 Hz, 6 H) 2,77 (m, 1 H) 7,40 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=9,0, 5,4 Hz, 2 H) 8,23 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,24 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 67:

N-(6-{{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

20 a) La N-(6-{{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida puede prepararse de manera similar al método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 100mg de 6-{{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en 1cm³ de piridina con 0,028cm³ de cloruro del ácido ciclopropano carboxílico. Después de 3h de reacción a 20°C se añade agua y se filtra con succión el precipitado, que se lava con agua y con éter. Después de cromatografiar el precipitado en cartucho de sílice Biotage, se obtienen 51mg de N-(6-{{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 463+; MH- = 461-

30 ESPECTRO RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 0,84 - 1,01 (m, 4 H) 1,98 (m, 1 H) 7,43 (tdd, J=8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1 H) 7,51 - 7,65 (m, 2 H) 7,70 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,77 (ddd, J=10,4, 2,6, 1,7 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J=7,8, 1,7, 1,0 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,22 (d ancho, J=2,0 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,68 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 69: Composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

Producto del ejemplo 1 0,2 g

35 Excipiente para un comprimido terminado a 1 g

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Ejemplo 70: Composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

Producto del ejemplo 4 0,2 g

40 Excipiente para un comprimido terminado a 1 g

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Los ejemplos 1 y 4 se toman como ejemplos de preparación farmacéutica, pudiendo realizarse esta preparación si se desea con otros productos de los ejemplos de la presente solicitud.

Parte farmacológica :

Protocolos experimentales

I) Expresión y Purificación de la MET, dominio citoplásmico

Expresión en Baculovirus:

- 5 El ADN recombinante His-Tev-MET (956-1390) en pFastBac (Invitrogen) se transfecta en células de insectos y después de varias etapas de amplificación viral, el conjunto de los baculovirus final se ensaya para la expresión de la proteína de interés.

Después de infectar durante 72 horas a 27°C con el virus recombinante, los cultivos de las células SF21 se recogen por centrifugación y los sedimentos celulares se almacenan a -80°C.

10 Purificación:

Los sedimentos celulares se ponen en suspensión en el tampón de lisis (tampón A [HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 250 mM, Glicerol al 10 %, TECP 1 mM]; + mezcla de inhibidores de proteasas Roche Diagnostics sin EDTA, ref 1873580), se agitan a 4°C hasta homogeneidad y después se lisan mecánicamente utilizando un aparato de tipo « Dounce ».

- 15 Después de centrifugar, el sobrenadante de la lisis se incuba 2h a 4°C con resina Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow™, GE HealthCare). Después de lavar con 20 volúmenes de TpA, la suspensión se empaqueta en una columna y las proteínas se eluyen con un gradiente del tampón B (TpA + 290 mM imidazol).

- 20 Las fracciones que contienen la proteína de interés a la vista del análisis electroforético (SDS PAGE) se juntan, se concentran por ultrafiltración (punto de corte 10kDa) y se inyectan en una columna de cromatografía de exclusión (Superdex™ 200, GE HealthCare) equilibrada en tampón A. Después de la escisión enzimática de la etiqueta de histidina, la proteína se reinyecta en una nueva columna de cromatografía IMAC Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow™, GE HealthCare) equilibrada en Tampón A. Las fracciones eluidas con un gradiente de tampón B y que contienen la proteína de interés después de electroforesis (SDS PAGE), se reúnen finalmente y se conservan a -80°C.

- 25 Para la producción de la proteína autofosforilada, las fracciones anteriores se incuban durante 1h a temperatura ambiente después de añadir ATP 2mM, MgCl2 2mM y Na3VO4 4mM. Después de parar la reacción con EDTA 5 mM, la mezcla de reacción se inyecta sobre una columna desaladora HiPrep (GE HealthCare) previamente equilibrada en tampón A + Na3VO4 4 mM, las fracciones que contienen la proteína de interés (análisis SDS PAGE) se reúnen y se almacenan a -80 °C. La tasa de fosforilación se verifica por espectrometría de masas (LC-MS) y por mapeo peptídico.

30 II) Ensayos A y B

A) Ensayo A: Ensayo HTRF de MET en formato de 96 pocillos

- 35 En un volumen final de 50 µL de reacción enzimática, se incuba la MET 5nM final en presencia de la molécula de ensayo (para un intervalo de concentraciones finales de 0,17 nM a 10 µM, DMSO 3% final) en tampón MOPS 10mM pH 7,4, DTT 1mM, Tween 20 0,01%. La reacción se inicia por la disolución de los sustratos para obtener las concentraciones finales de poli-(GAT) 1 µg/ml, ATP 10 µM y MgCl2 5 mM. Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, la reacción se para mediante una mezcla de 30 µl para obtener una disolución final de Hepes 50mM pH 7,5, fluoruro de potasio 500mM, BSA 0,1% y EDTA 133mM en presencia de 80 ng de estreptavidina 61SAXLB Cis-Bio Int. y 18 ng de anti-fosfotirosina Mab PT66-criptato de europio por pocillo.
- 40 Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, la lectura se realiza a 2 longitudes de onda 620 nm y 665 nm en un lector para la técnica TRACE / HTRF y se calcula el % de inhibición según las relaciones 665/620.

Los resultados obtenidos con este ensayo A para los productos de fórmula (I) de los ejemplos de la parte experimental son tales que la CI50 es inferior a 500 nM y principalmente a 100 nM.

B) Ensayo B: Inhibición de la autofosforilación de la MET; técnica ELISA (pppY1230,1234,1235)

- 45 a) Lisados celulares : Se siembran las células MKN45 en placas de 96 pocillos (recubrimiento con polilisina BD) a 20.000 células/pocillo en 200 µl en medio RPMI + 10%SVF + 1% L-glutamina. Se deja adherir durante 24 horas en incubador.

Las células se tratan el día siguiente de la siembra con los productos de 6 concentraciones en duplicado durante 1 H. Al menos 3 pocillos controlados se tratan con la misma cantidad de DMSO final.

Dilución de los productos: Disolución madre 10mM en DMSO puro-Intervalo de 10mM a 30µM con un paso de 3 en DMSO puro-Diluciones intermedias a 1/50 en medio de cultivo y toma de 10 µl que se añaden directamente a las células (200µl): intervalo final de 10.000 a 30 nM.

5 Al término de la incubación, se elimina delicadamente el sobrenadante y se lava con 200 µl de PBS. Después se introducen 100 µl de tampón de lisis directamente en los pocillos en hielo y se incuba a 4°C durante 30 minutos. Tampón de lisis: Tris 10 mM, HCl pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Triton X-100 al 1 %, glicerol al 10 %, SDS al 0,1 %, desoxicolato al 0,5 %, NaF 20 mM, Na3VO4 2 mM, PMSF 1 mM y mezcla de antiproteasas.

Los 100 µl de lisados se transfieren a una placa de polipropileno de fondo en V y se realiza el análisis por ELISA enseguida o la placa se congela a -80°C.

10

b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281

En cada pocillo de la placa del kit, se añaden 70 µl de tampón de dilución del kit + 30 µL de lisado celular o 30 µl de tampón de lisis para los blancos. Se incuba durante 2 horas con agitación suave a temperatura ambiente.

15 Se lavan 4 veces los pocillos con 400 µl del tampón de lavado del kit. Se incuba con 100 µl de anticuerpos antifosfo MET durante 1 hora a temperatura ambiente.

Se lavan 4 veces los pocillos con 400 µl del tampón de lavado del kit. Se Incuba con 100 µl de anticuerpos anti HRP de conejo durante 30 minutos a temperatura ambiente (salvo los pocillos sólo con cromógeno).

Se lavan 4 veces los pocillos con 400 µl del tampón de lavado del kit. Se ponen 100 µL de cromógeno y se incuba durante 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente.

20 Se detiene la reacción con 100 µl de disolución de parada. Se lee inmediatamente a 450nm 0,1 segundos en lector de placas Wallac Víctor.

C) Ensayo C: Medida de la proliferación celular por pulsos con 14C-timidina

25 Las células se siembran en placas Cytostar de 96 pocillos en 180 µl durante 4 horas a 37°C y 5% CO2. Las células HCT116 a razón de 2500 células por pocillo en medio DMEM + 10 % de suero de ternera fetal + 1 % de L-Glutamina y las células MKN45 a razón de 7500 células por pocillo en medio RPMI + 10 % de suero de ternera fetal + 1 % de L-Glutamina. Después de estas 4 horas de incubación, los productos se añaden en 10µl en disolución 20 veces concentrada según el método de dilución citado para el ELISA. Los productos se ensayan a 10 concentraciones por duplicado de 10000 nM a 0,3 nM con un paso de 3.

30 Después de 72 horas de tratamiento, se añaden 10 µl de 14C-timidina a 10µCi/ml para obtener 0,1µCi por pocillo. La incorporación de 14C-timidina se mide con un Micro-Beta (Perkin-Elmer) después de 24 horas de pulso y 96h de tratamiento.

Todas las etapas del ensayo están automatizadas en las estaciones BIOMEK 2000 o TECAN.

Los resultados obtenidos con este ensayo B para los productos de fórmula (I) de los ejemplos de la parte experimental son CI50 inferior a 10microM y principalmente a 1microM.

35 Los resultados obtenidos para los productos de los ejemplos de la parte experimental se dan en la tabla de resultados farmacológicos a continuación, como sigue :

para el ensayo A, el signo + corresponde a inferior a 500 nM y el signo ++ corresponde a inferior a 100 nM.

para el ensayo B, el signo + corresponde a inferior a 500nM y el signo ++ corresponde a inferior a 100nM.

para el ensayo C el signo + corresponde a inferior a 10 µM y el signo ++ corresponde a inferior a 1 µM.

40

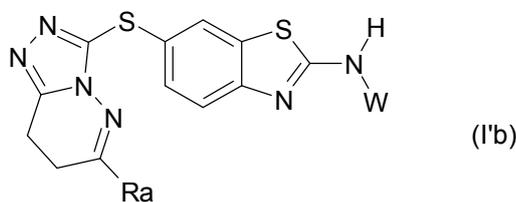
ES 2 436 657 T3

Tabla de resultados farmacológicos :

ej. número	ensayo A	ensayo B	ensayo C
1	++	++	++
2	++	+	++
3	++	++	++
9	++	++	++
10	++	++	++
11	++	++	++
12	++	++	++
14	++	++	++
15	++	++	++
17	++	++	++
26	++	++	++
30	++	++	++
33	+	++	++
41	++	++	++
42	++	++	++
53	++	++	++
55	++	+	++
56	++	+	++
60	++	++	++
64	++	++	++
65	++	++	++
66	++	+	++
67	++	++	++

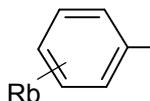
REIVINDICACIONES

1. Productos de fórmula (I''b) :



en la que

5 - Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de cloro o bien el radical:



con Rb que representa un átomo de halógeno o un radical S-heteroarilo opcionalmente sustituido con un radical elegido entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂;

10 W representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o el radical COR en el que R representa :

-un radical alquilo opcionalmente sustituido con OCH₃ o NR₃R₄ ;

-un radical cicloalquilo

- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con OCH₃ o NR₃R₄, o un radical O-(CH₂)_n-OCH₃ o un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄; un radical O-fenilo u O-(CH₂)_n-fenilo, con n que representa un número entero de 1 a 2;

15 - o el radical NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con NR₃R₄, o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y que contienen opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegidos entre O, S, N y NH;

20 con NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido con uno o varios radicales elegidos entre los radicales alquilo;

con el término radical alquilo o Alk que designa un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

25 con el término radical cicloalquilo que designa un radical carbocíclico saturado que contiene 3 a 10 átomos de carbono,

con el término alcoxi que designa un radical que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

con el término heteroarilo que designa un radical monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 12 eslabones,

30 estando dichos productos de fórmula (I''b) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I''b).

2. Productos de fórmula (I''b) tal como se definen en la reivindicación 1, que responden a las fórmulas siguientes:

- (6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo

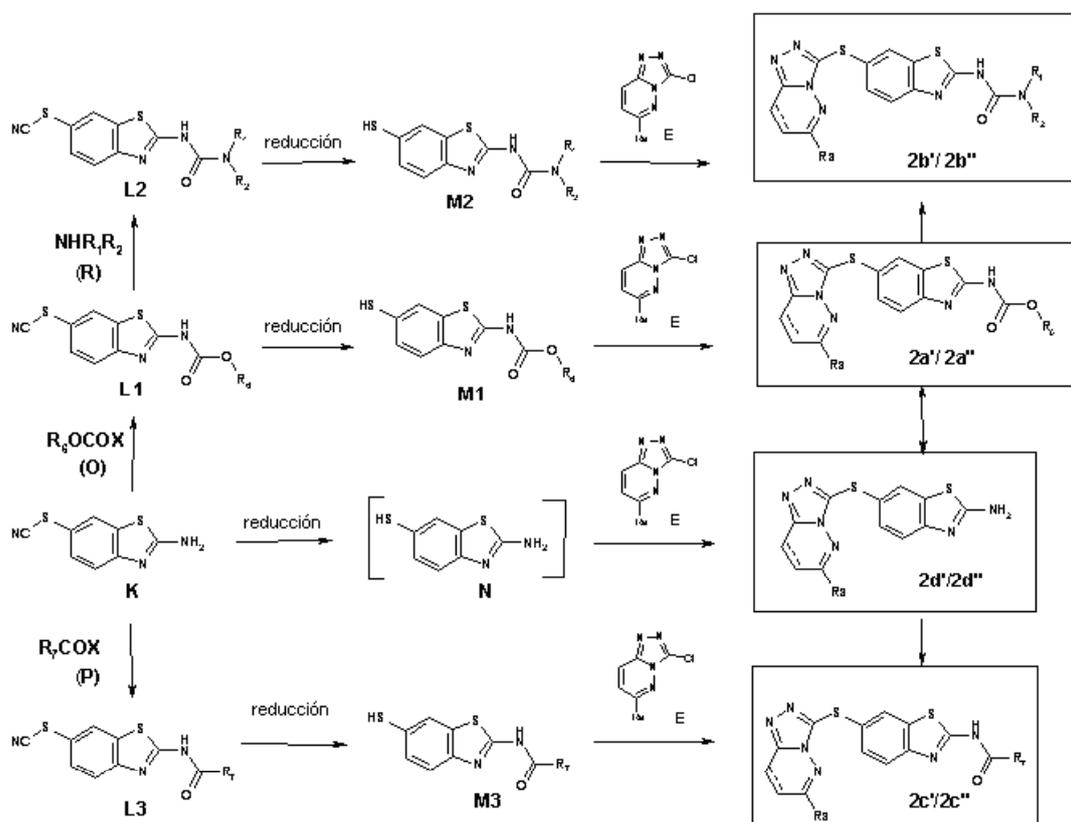
- (6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo

- 6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina

35 - 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[6-[[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea

- 1-(6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

- 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)urea
 - (6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo
 - 1-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea
 - N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida
 - 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)urea
 - 6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo
 - N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
 - 6-[[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)amina
 - N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)morfolin-4-carboxamida
 - 6-[[6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)amina
 - N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
 - 1-(6-[[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
 - N-(6-[[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
 - N-(6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanamida
 - N-(6-[[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida; así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I"b).
3. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I"b) tal como se definen en la reivindicación 1, caracterizado por el esquema siguiente



en el que los sustituyentes Ra, R1 et R2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, el sustituyente R6 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR₃R₄ u OCH₃, un radical fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, y n representando un número entero de 1 a 2, el sustituyente R7 representa un radical cicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR₃R₄ o OCH₃, en los que R3 y R4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y n representa un número entero de 1 a 2;

en los compuestos de fórmulas 2a", 2b", 2c" y 2d", $\text{---}\text{---}$ representa un doble enlace, entendiéndose que

- la reducción de los compuestos de fórmulas (L1), (L2), (L3) respectivamente en compuestos (M1), (M2) y (M3) se obtiene con DL-ditiotreitol, en presencia de dihidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente y a una temperatura próxima a 80 °C,

10 - la reducción del compuesto K en compuesto (N) se obtiene con borohidruro de sodio en un disolvente, en presencia de una base y a una temperatura próxima a 95 °C o comprendida entre 20 °C y 95 °C,

entendiéndose que, si se desea y si es necesario, los productos intermedios o los productos de fórmula (I"b) así obtenidos por los procedimientos indicados anteriormente, se pueden someter a una o varias reacciones de transformaciones conocidas por el experto en la materia para obtener otras sustancias intermedias u otros productos de fórmula (I"b), en particular:

- 15
- a) una reacción de esterificación de la función ácido,
 - b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,
 - c) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificada a función alcohol,
 - d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo, o también de la función hidroxilo en función alcoxi,
 - e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,
 - f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
 - g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas a productos desdoblados,

20 estando dichos productos de fórmula (I"b) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

4. Como medicamentos, los productos de fórmula (I"b) tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 y 2, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I"b).

30 5. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno al menos de los productos de fórmula (I"b) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 y 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto y un soporte farmacéuticamente aceptable.

35 6. Utilización de un producto de la fórmula (I"b) tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 y 2, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente: trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', afecciones metabólicas, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

7. Utilización de un producto de la fórmula (I"b) tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 y 2, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres.

8. Utilización según la reivindicación 7 destinada al tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

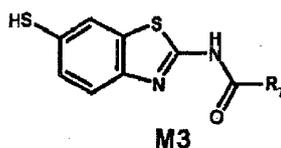
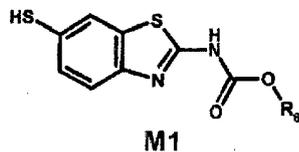
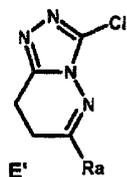
40 9. Utilización según la reivindicación 7 u 8 destinada al tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

10. Utilización según una o varias de las reivindicaciones 7 a 9 destinada al tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, de pulmón (NSCLC y SCLC), glioblastomas, cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en melanomas, en tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.

45 11. Utilización de los productos de fórmula (I"b) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 y 2, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

12. Utilización de los productos de fórmula (I''b) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 y 2, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres solos o en asociación.

13. Como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas E', M1, M2 y M3:



5

en los que R6 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR3R4 o OCH3, un radical fenilo, -(CH2)n-fenilo, y n representa un número entero de 1 a 2; R7 representa un radical cicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR3R4 o OCH3; y Ra, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

10