

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 567**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11715846 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2558459**

54 Título: **Inhibidores de quinasas ftalazin-(2h)-ona**

30 Prioridad:

16.04.2010 US 324899 P

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

10.04.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**ZHU, GUIDONG;
GANDHI, VIRAJKUMAR B.;
SHOEMAKER, ALEX R.;
PENNING, THOMAS D. y
GONG, JIANCHUN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 454 567 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasas ftalazin-(2h)-ona

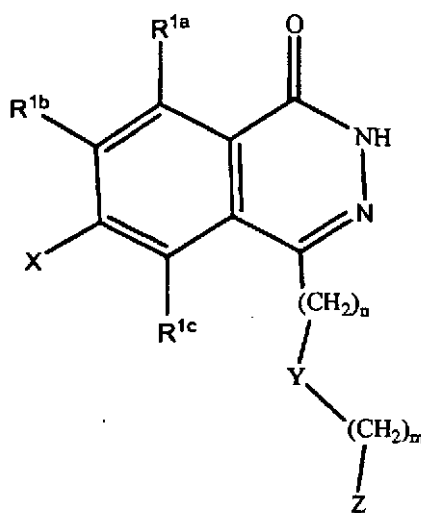
5 **Antecedentes de la invención**

Las células eucariotas se dividen por un proceso gradual, dirigido, denominado ciclo celular. Las células deben replicar primero su ADN en la fase S antes de separar sus cromátidas hermanas en la mitosis (cariocinesis) y dividirse en dos células hijas (citoquinesis). En las células de mamífero, la replicación del ADN debe iniciarse en sitios múltiples (orígenes de replicación) a través del genoma para garantizar que todo el material genético se duplica antes de la mitosis. Para conservar la integridad del genoma, el ADN debe replicarse solamente una vez por ciclo celular, y por lo tanto este proceso está muy regulado y controlado por puntos de control. Antes de iniciarse la replicación, los orígenes deben permitirse a través de la formación de complejos pre-replicative (pre-RC) en la G1 temprana. La formación de los pre-RC implica la unión gradual del complejo de reconocimiento del origen (ORC, Origin Recognition Complex) seguido de la unión de los factores de carga Cdc6 y Cdt1. Después, estas proteínas reclutan al supuesto complejo helicasa replicativa de ADN, MCM2-7. Una vez formado este pre-RC, el inicio de la replicación requiere la activación de serina/treonina quinasas, ciclina/Cdks y Cdc7/Dbf4 que promueven la fase S. Estas quinasas constan de una subunidad enzimática (CDKs y Cdc7) y una subunidad reguladora (Ciclinas para CDKs; Dbf4 o Drf1 para Cdc7). Éstas fosforilan múltiples MCM en los pre-RC de una manera secuencial, activando de este modo la helicasa y reclutando otros factores replicativos de ADN (Cdc45, complejo GINS, etc.) para la síntesis del ADN (para revisiones véase Kim et al., 2003; Kim et al., 2004; Lau et al., 2006; Lau et al., 2007; Stillman, 2005). MCM2 Serina-40 y Serina-53 son sitios de fosforilación bien caracterizados para Cdc7/Dbf4 (Cho et al., 2006; Montagnoli et al., 2006; Tsuji et al., 2006).

La inhibición de reguladores del inicio de la replicación, tales como Cdc6, Cdc7/Dbf4 o Cdc7/Drf1, tiene consecuencias letales en células cancerosas, mientras que en células normales son capaces de detener y reanudar divisiones normales una vez restablecida la actividad de iniciación (Feng et al., 2003; Montagnoli et al., 2004; véase Lau y Jiang, 2006, para revisión). Por tanto, para intervención terapéutica en el cáncer, inflamación y otros trastornos proliferativos celulares, inhibidores de molécula pequeña de la proteína quinasa Cdc7 son candidatos atractivos.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención tiene numerosas realizaciones. Una realización de esta invención, por tanto, se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I)



Fórmula (I)

35 donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, X, Y, Z, n, y m son como se definen más adelante y subconjuntos de los mismos.

También se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) puede usarse en un método de tratamiento del cáncer en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) puede usarse en un método de disminución del volumen del tumor en un mamífero que comprende administrar al mismo una

cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

5 La presente descripción detallada solo pretende dar a conocer a otros expertos en la materia la invención de los solicitantes, sus principios y su aplicación práctica de manera que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, para que puedan adaptarse mejor a las necesidades de un uso particular. La presente descripción y sus ejemplos específicos están únicamente concebidos con la finalidad de ilustrar. La presente invención, por tanto, no se limita a las realizaciones descritas en la presente solicitud de patente, y puede modificarse de diversas maneras.

Abreviaturas y Definiciones

15 A menos que se defina lo contrario en el presente documento, los términos científicos y técnicos usado junto con la presente invención tendrán los significados que se entienden comúnmente por los expertos en la materia. El significado y alcance de los términos debe ser claro, sin embargo, en el caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en el presente documento toman preferencia sobre cualquier diccionario o definición extrínseca. En la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. Con referencia al uso de las palabras "comprenden" o "comprende" o "comprendiendo" en la presente solicitud de patente (incluyendo las reivindicaciones), los solicitantes indican que a menos que el contexto requiera otra cosa, esas palabras se usan sobre la base y clara comprensión de que deben interpretarse de manera inclusiva, en lugar de exclusiva, y que los solicitantes pretenden que cada una de dichas palabras se interpreten así en la construcción de la presente solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones posteriores. Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquier otra las de fórmulas en el presente documento, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Las combinaciones de sustituyentes se permiten sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Son compuestos estables, compuestos que pueden aislarse en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción.

30 Debe entenderse que se mantienen las valencias propias para todas las combinaciones en el presente documento, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se unen a través de sus extremos restantes, y que los restos divalentes se representan de izquierda a derecha.

35 Como se usa en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

40 El término "alquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo, y hexilo.

45 El término "alqueno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y 3-butenilo.

50 El término "alquino" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono; o en otra realización, de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono; en otra realización, de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; y en otra realización, de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo, y 3-butinilo.

55 El término "carbociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalqueno"), o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de anillo de carbono ("átomos de anillo" son los átomos enlazados juntos para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser un sólo anillo (monocíclico) o estructura de anillo policíclica.

60 Un carbociclilo puede ser una sola estructura de anillo, que contiene típicamente de 3 a 8 átomos de anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos de anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos de anillo. Los ejemplos de dichos carbocicilos de un sólo anillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexadienilo, ciclohexeno, ciclohexadieno, ciclohexadienilo, y fenilo. Alternativamente, un carbociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de

- carbociclos policíclicos incluyen carbociclos puenteados, condensados y espirocíclicos. En un carbociclo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un carbociclo espirocíclico es espiropentanilo. En un carbociclo puenteadado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. Los ejemplos de carbociclos puenteadados incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, y adamantilo.
- 5 un sistema carbociclo de anillo condensado, dos o más anillos pueden condensarse juntos, dichos dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de carbociclos de dos o tres anillos condensados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo, y decalinilo.
- 10 El término "cicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene típicamente de 3 a 14 átomos de carbono; Un cicloalquilo puede ser un solo anillo de carbono, que contiene típicamente de 3 a 8 átomos de anillo de carbono y más típicamente de 3 a 6 átomos de anillos. Los ejemplos de cicloalquilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Alternativamente, un cicloalquilo puede ser policíclico o contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquilos policíclicos incluyen carbociclos puenteadados, condensados y espirocíclicos.
- 15 El término "arilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono; Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, e indenilo.
- 20 En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo) se indica por el sufijo "C_x-C_y", donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por tanto, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, cicloalquilo C₃-C₈ significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 8 átomos de anillo de carbono.
- 25 El término "hidrógeno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical hidrógeno, y puede representarse como -H.
- El término "hidroxi" (solo o junto con otro u otros términos) significa -OH.
- 30 El término "carboxi" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-OH.
- El término "amino" (solo o junto con otro u otros términos) significa -NH₂.
- 35 El término "halógeno" o "halo" (solo o junto con otro u otros términos) significa un radical flúor (que puede representarse como -F), un radical cloro (que puede representarse como -Cl), radical bromo (que puede representarse como -Br), o radical yodo (que puede representarse como -I).
- 40 Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical de hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente de alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. A modo de ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical distinto de hidrógeno puede ser igual o diferente (a menos que se indique lo contrario).
- 45 Si un sustituyente se describe como que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, dicho sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta dicho número particular de radicales distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, siempre que sea inferior. Por tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo
- 50 opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con únicamente tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. A modo de ilustración, tetrazolilo (que únicamente tiene una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical distinto de hidrógeno. A modo de ilustración adicional, si un nitrógeno de amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos
- 55 de hidrógeno, entonces un nitrógeno de amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, mientras que un nitrógeno de amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta únicamente 1 radical distinto de hidrógeno.
- 60 La presente solicitud de patente usa los términos "sustituyente" y "radical" de manera intercambiable.
- 65 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido, está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un sustituyente alquilo en el que al menos un radical hidrógeno está reemplazado por un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 1,1,1-trifluoroetilo. Debe reconocerse que si un sustituyente está sustituido con uno o más radicales halógeno, dichos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

- El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está acoplado está reemplazado por radicales halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente está reemplazado por un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo identificará típicamente el radical halógeno. Por tanto, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está unido, está sustituido con un radical flúor. A modo de ilustración, el término "perfluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo en el que un radical de flúor está en el lugar de cada radical de hidrógeno.
- El término "carbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)-$.
- El término "aminocarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)-NH_2$.
- El término "oxo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $(=O)$.
- El término "oxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente de éter, y puede representarse como $-O-$.
- El término "alquilhidroxi" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-alquil-OH$.
- El término "alquilamino" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-alquil-NH_2$.
- El término "alquiloxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente alquiléter, es decir, $-O$ -alquilo. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen metoxi ($-O-CH_3$), etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, y *terc*-butoxi.
- El término "alquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)$ -alquilo.
- El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)$ -alquil- NH_2 .
- El término "alquiloxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)$ - O -alquilo.
- El término "carbociclicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)$ -carbociclilo.
- De forma similar, el término "heterociclicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)$ -heterociclilo.
- El término "carbocicliclilalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)$ -alquil-carbociclilo.
- De forma similar, el término "heterocicliclilalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)$ -alquilheterociclilo.
- El término "carbociclicliloxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)$ - O -carbociclilo.
- El término "carbocicliclilalquiloxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)$ - O -alquil-carbociclilo.
- El término "tio" o "tia" (solo o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente tioéter, es decir, un sustituyente éter en el que un átomo de azufre divalente está en el lugar de un átomo de oxígeno de éter. Dicho sustituyente puede representarse como $-S-$. Este, por ejemplo, "alquil-tio-alquilo" significa alquil- S -alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).
- El término "tio" o "sulfhidrilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente sulfhidrilo, y puede representarse como $-SH$.
- El término "(tiocarbonilo)" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un carbonilo en el que el átomo de oxígeno se ha reemplazado por un azufre. Dicho sustituyente puede representarse como $-C(S)-$.
- El término "sulfonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-S(O)_2-$.
- El término "aminosulfonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-S(O)_2-NH_2$.
- El término "sulfinilo" o "sulfoxido" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-S(O)-$.
- El término "heterociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a una estructura de anillo saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir, "heterocicloalqueno") o completamente insaturada (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos de carbono. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose independientemente el resto de los átomos entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heterociclilo puede ser un sólo anillo (monocíclico) o estructura de anillo policíclica.

Un heterociclilo puede ser un sólo anillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos de anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos de anillo, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos de anillo. Los ejemplos de heterociclos de un solo anillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo), o 1,3,4-oxadiazolilo, oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo), o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, y 1,2,3-triazinilo)), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, o 1,4-oxazinilo)), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, o 1,2,6-oxatiazinilo)), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo, o 1,3,5-oxadiazinilo)), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

Alternativamente, un heterociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de heterociclos policíclicos incluyen heterociclos puenteados, condensados y espirocíclicos. En un heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un heterociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. En un heterociclilo de anillo condensado, dos o más anillos pueden condensarse juntos, dichos dos anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de heterociclos de anillo condensado que contiene dos o tres anillos incluyen indolizínico, piranopirrolilo, 4H-quinolizínico, purínico, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, o pirido[4,3-b]-piridinilo), y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilo de anillo condensado incluyen heterociclos benzo-condensados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indolenínico (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzpirazolilo), benzazínico (incluyendo quinolinilo (1-benzazínico) o isoquinolinilo (2-benzazínico)), ftalazínico, quinoxalínico, quinazolinilo, benzodiazínico (incluyendo cinolinilo (1,2-benzodiazínico) o quinazolinilo (1,3-benzodiazínico)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazínico (incluyendo 1,3,2-benzoxazínico, 1,4,2-benzoxazínico, 2,3,1-benzoxazínico, o 3,1,4-benzoxazínico), y bencisoxazínico (incluyendo 1,2-bencisoxazínico o 1,4-bencisoxazínico).

El término "heterocicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo saturado.

El término "heteroarilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros, tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros, tales como imidazilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros, tales como benzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purínico, y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros, tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, y benzoxazínico.

Un prefijo unido a un sustituyente multi-componente solo se aplica al primer componente. A modo de ilustración, el término "alquilocicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por tanto, el sufijo C_1-C_6 en alquilocicloalquilo C_1-C_6 significa que el componente alquilo de alquilocicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el sufijo C_1-C_6 no describe el componente cicloalquilo. A modo de ilustración adicional, el prefijo "halo" en haloalquioxialquilo indica que únicamente el componente alquilo del sustituyente alquioxialquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si la sustitución de halógeno puede aparecer alternativa o adicionalmente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría en su lugar como "alquioxialquilo sustituido con halógeno" en lugar de "haloalquioxialquilo". Y finalmente, si la sustitución de halógeno puede aparecer únicamente en el componente alquilo, el sustituyente se describiría en su lugar como "alquioxihaloalquilo".

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o anular una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes o para impedir que un sujeto adquiera una enfermedad. Como se usa en el presente documento, "prevenir", "prevención" y "previniendo" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y reducir un riesgo en el sujeto de adquirir una enfermedad.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto que va a administrarse que es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto grado, uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que va a tratarse.

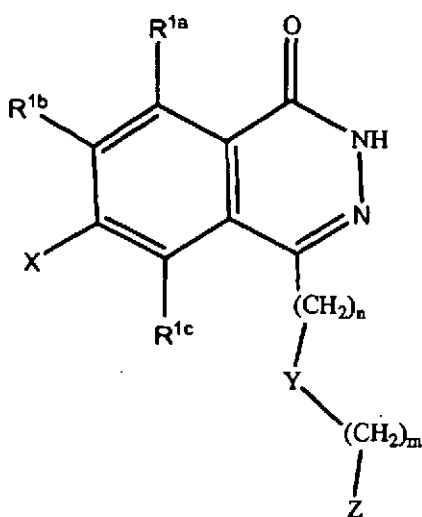
El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función, o actividad, de una quinasa. "Modulación", como se usa en el presente documento en sus diversas formas, pretenden incluir antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con la quinasa. Los inhibidores de quinasa son compuestos que, por ejemplo, al unirse, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, insensibilizan o regulan negativamente la transducción de

señal. Los activadores de quinasa son compuestos que, por ejemplo, al unirse, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan positivamente la transducción de señales.

- 5 El término "composición", como se usa en el presente documento, pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para su destinatario.
- 10 En el presente documento, el término "sujeto" incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Compuestos

- 15 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

- 20 R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄, -OR^a, o -NR^bR^c;
- X es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁵; n es 0, 1, 2, o 3; con la condición de que cuando n es 1, 2, o 3, m es 0; m es 0, 1, 2, o 3; con la condición de que cuando m es 1, 2, o 3, n es 0;
- 25 Y es un enlace, -O-, -C(O)-, -(O)C-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NR^e-, -NR^eC(O)-, -C(O)NR^e-, -NR^eC(O)NR^f-, -SO₂NR^e-, o -NR^eSO₂-;
- Z es cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, donde el cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶;
- 30 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquilo C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHC(O)NHR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NR^eR^f, -SR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -SO₂NR^eNR^f, -B(OH)₂, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, y -OCF₂CF₃ donde (a) el R⁵ alquilo C₁₋₈, alquilo C₂₋₈, y alquino C₂₋₈, sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, nitro, oxo, -OR^g, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -NR^hRⁱ, -NR^hC(O)R^g, -NHSO₂R^g, -NHC(O)NHR^h, -C(O)NR^hRⁱ; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclilo de R⁵ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, -OR^j, -C(O)R^j, -C(O)OR^j, -OC(O)R^j, -NR^kR^l, -NR^kC(O)R^j, -NHC(O)NHR^k, -NHSO₂R^j, -C(O)NR^kR^l, -SR^j, -S(O)R^j, -SO₂R^j, -SO₂NR^kNR^l, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, y -OCF₂CF₃;
- 35 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquilo C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHC(O)NHR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NR^eR^f, -SR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -SO₂NR^eNR^f, -B(OH)₂, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, y -OCF₂CF₃ donde (a) el R⁶ alqueno C₂₋₈, y alquino C₂₋₈, sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, nitro, oxo, -OR^g, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -NR^hRⁱ, -NR^hC(O)R^g, -NHSO₂R^g, -NHC(O)NHR^h, -C(O)NR^hRⁱ; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclilo de R⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquilo C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo,
- 40
- 45

halógeno, ciano, nitro, oxo $-OR^j$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-NR^kR^l$, $-NR^kC(O)R^j$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NH_2SO_2R^j$, $-C(O)NR^kR^l$, $-SR^j$, $-S(O)R^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2NR^kNR^l$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$;

R^a , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ (alquilo C_{1-8}) NH_2 , y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$;

R^b y R^c , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^b y R^c pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$;

R^d , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, aril-(alquilo C_{1-8}), heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$; donde el arilo, aril-(alquilo C_{1-8}), heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , solos o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$;

R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^e y R^f pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$;

R^g , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$;

R^h y R^i , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^h y R^i pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$;

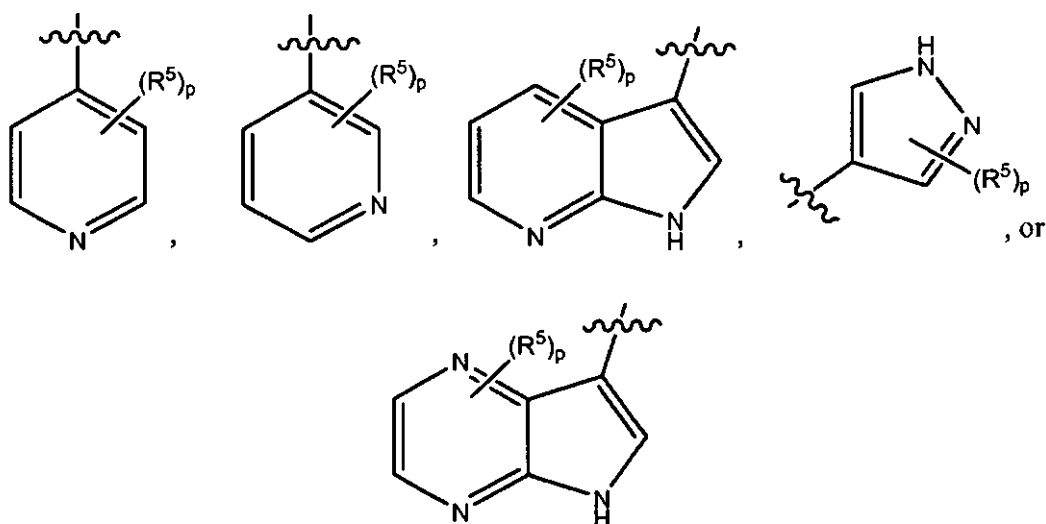
R^j , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$;

R^k y R^l , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^k y R^l pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

En una realización de fórmula (I), R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno. En otra realización de fórmula (I), R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1a} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (I), R^{1a} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1b} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (I), R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno y R^{1c} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$.

En una realización de fórmula (I), X es heteroarilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (I), X es heteroarilo, que está sustituido con uno o más R^d . En otra realización de fórmula (I), X es un heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, imidazilo, y pirazolilo. En otra realización más de fórmula (I), X es un heteroarilo de anillo condensado seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolopiridinilo, pirrolopirazinilo, indolo, isoindolo, azaindolo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, y quinazolinilo. En otra realización de fórmula (I), X es



donde p es 0, 1, o 2. En una realización preferida, p es 0.

5 En una realización de fórmula (I), n es 0, y m es 0. En otra realización de fórmula (I), n es 1, y m es 0. En otra realización de fórmula (I), n es 2, y m es 0. En otra realización de fórmula (I), n es 3, y m es 0.

En una realización de fórmula (I), n es 0, y m es 1. En otra realización de fórmula (I), n es 0, y m es 2. En otra realización de fórmula (I), n es 0, y m es 3.

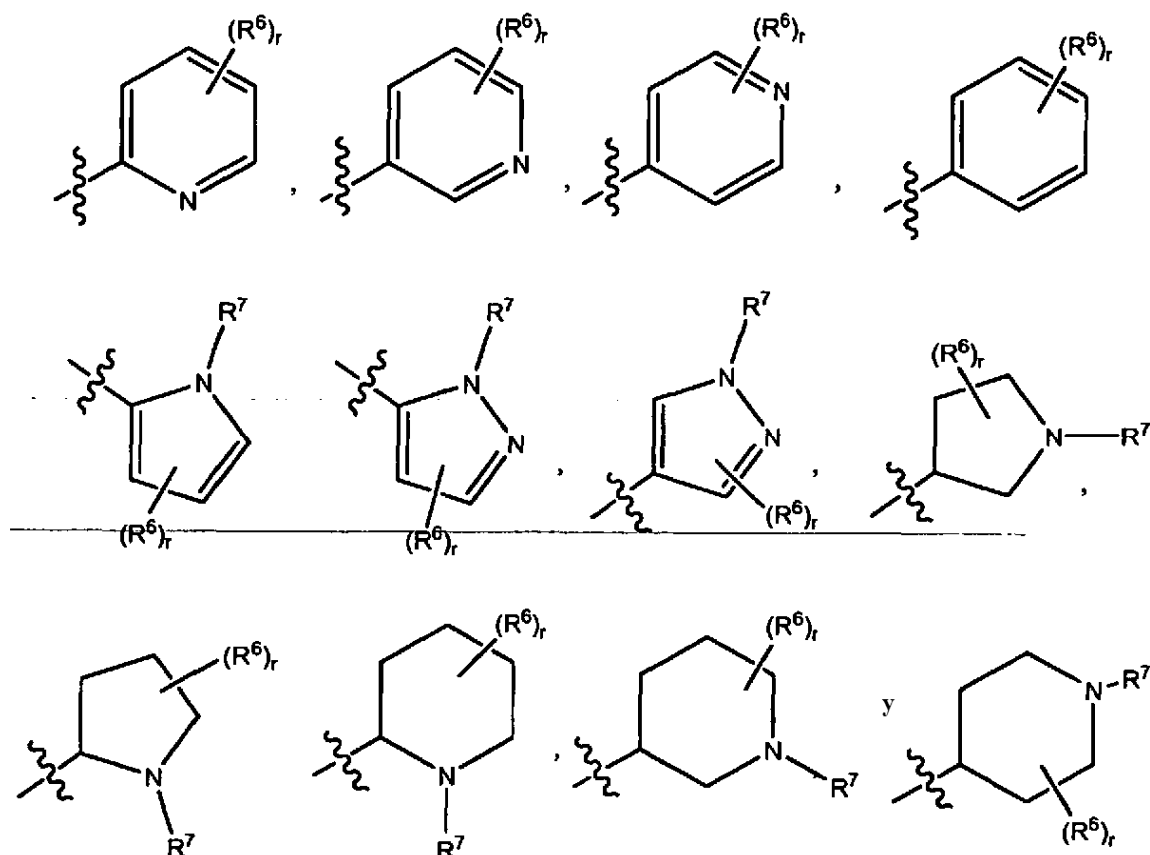
10 En una realización de fórmula (I), Y es un enlace, -O-, -C(O)-, -(O)C-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NR^e-, -NR^eC(O)-, -C(O)NR^e-, -NR^eC(O)NR^f-, -SO₂NR^e-, o -NR^eSO₂-. En otra realización de fórmula (I), Y es un enlace. En otra realización de fórmula (I), n es 1, m es 0, e Y es un enlace.

15 En otra realización de fórmula (I), Z es heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (I), Z es heterocicloalquilo, que está sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (I), Z es heterocicloalquilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (I), Z es tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo.

20 En otra realización de fórmula (I), Z es arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (I), Z es arilo, que está sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (I), Z es arilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (I), Z es fenilo, naftalenilo, o indenilo.

25 En otra realización de fórmula (I), Z es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (I), Z es heteroarilo, que está sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (I), Z es heteroarilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (I), Z es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

En otra realización de fórmula (I), Z se seleccionan del grupo que consiste en

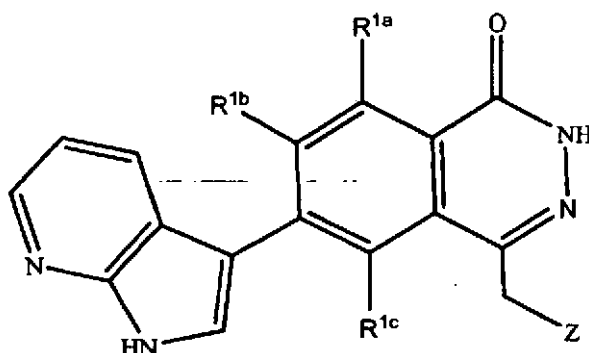


donde R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , halógeno, $-NR^eR^f$, y $-NR^eC(O)R^d$, R^d es alquilo C_{1-8} , y R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-8} , donde r es 0, 1, 2, o 3 y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} o, $-C(O)$ alquilo C_{1-8} .

5 Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen compuestos de fórmula (I), por ejemplo:

- 10 4-bencil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-bencil-6-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-bencil-6-(1H-pirazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-bencil-6-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(piridin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(2,5-diclorobencil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 15 4-(piperidin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(piridin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(piperidin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(piperidin-2-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-[4-(dimetilamino)bencil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 20 N-(4-[[4-oxo-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,4-dihidroftalazin-1-il]metil]fenil)acetamida; y
 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II), donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y Z son como se definen de manera general y en los subconjuntos anteriores.



Fórmula (II)

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II), en la que

- 5 R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$;
- Z es cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, donde el cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ;
- 10 R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^eNR^f$, $-B(OH)_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$ donde (a) el R^6 alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , y alquinilo C_{2-8} , sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, nitro, oxo, $-OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NHSO_2R^g$, $-NHC(O)NHR^h$, $-C(O)NR^hR^i$; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclilo de R^6 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, $-OR^j$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-NR^kR^l$, $-NR^kC(O)R^j$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHSO_2R^j$, $-C(O)NR^kR^l$, $-SR^j$, $-S(O)R^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2NR^kNR^l$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$;
- 15 R^a , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O(\text{alquilo } C_{1-8})NH_2$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;
- 20 R^b y R^c , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^b y R^c pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;
- 25 R^d , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, aril-(alquilo $C_{1-8})$, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; donde el arilo, aril-(alquilo $C_{1-8})$, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , solos o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;
- 30 R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^e y R^f pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;
- 35 R^g , cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; y
- 40 R^h y R^i , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^h y R^i pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alquilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo,
- 45
- 50

cicloalquilo C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^j, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

R^k y R^l, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, y opcionalmente, R^k y R^l pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C₁₋₈, alquilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

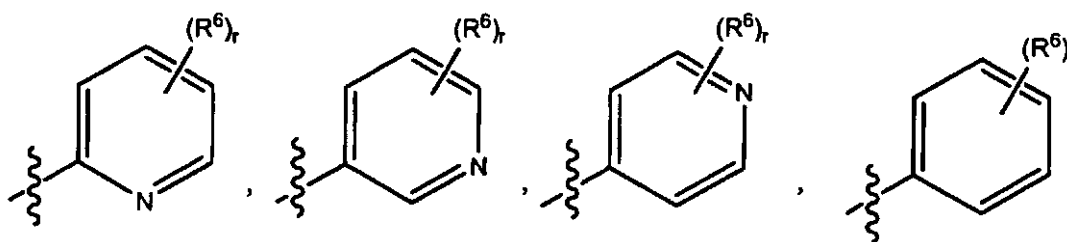
En una realización de fórmula (II), R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno. En otra realización de fórmula (II), R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1a} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄, -OR^a, o -NR^bR^c. En otra realización de fórmula (II), R^{1a} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1b} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄, -OR^a, o -NR^bR^c. En otra realización de fórmula (II), R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno y R^{1c} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄, -OR^a, o -NR^bR^c.

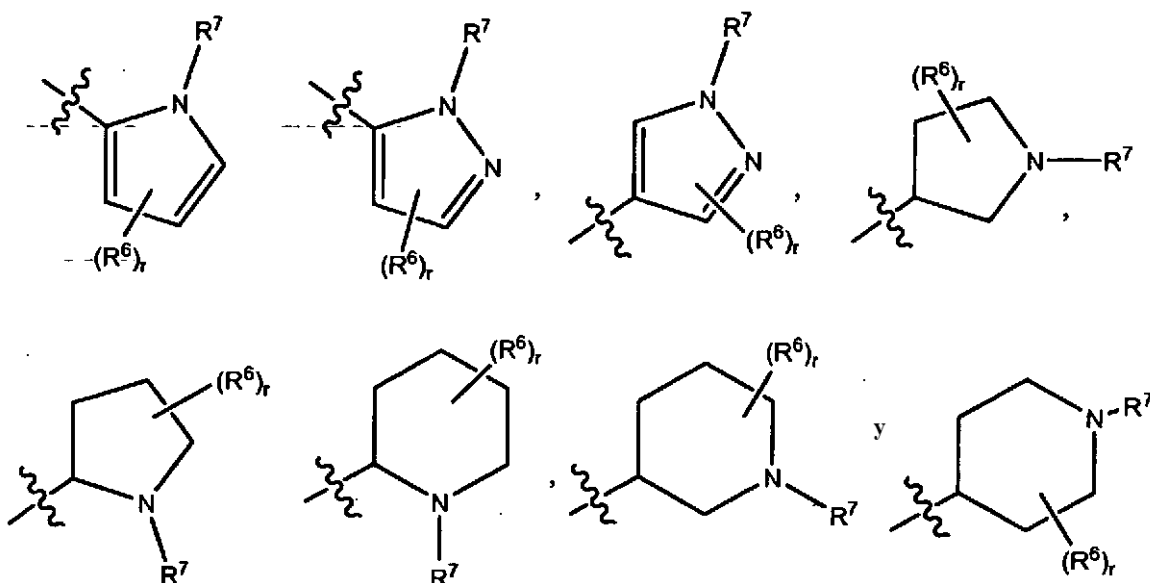
En otra realización de fórmula (II), Z es heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (II), Z es heterocicloalquilo, que está sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (II), Z es heterocicloalquilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (II), Z es tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo.

En otra realización de fórmula (II), Z es arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (II), Z es arilo, que está sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (II), Z es arilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (II), Z es fenilo, naftalenilo, o indenilo.

En otra realización de fórmula (II), Z es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (II), Z es heteroarilo, que está sustituido con uno o más R⁶. En otra realización de fórmula (II), Z es heteroarilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (II), Z es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

En otra realización de fórmula (II), Z se seleccionan del grupo que consiste en





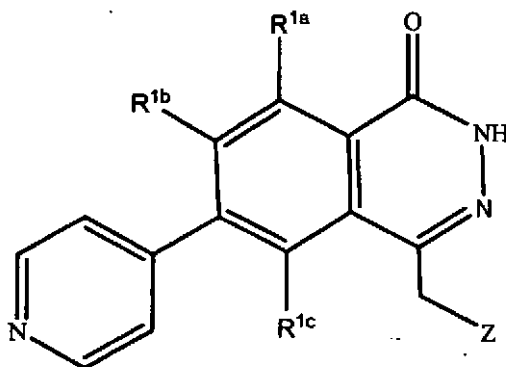
donde R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, halógeno, -NR^eR^f, y -NR^cC(O)R^d, R^d es alquilo C₁₋₈, y R^e y R^f, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₈, donde r es 0, 1, 2, o 3 y R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o, -C(O)alquilo C₁₋₈.

5

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen compuestos de fórmula (II), por ejemplo:

- 4-bencil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(piridin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(2,5-diclorobencil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(piperidin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(piridin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(piperidin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-(piperidin-2-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-[4-(dimetilamino)bencil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 N-(4-[[4-oxo-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,4-dihidroftalazin-1-il]metil]fenil)acetamida; y
 4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona.

- 20 Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III), donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, y Z son como se definen de manera general y en los subconjuntos anteriores.



Fórmula (III)

- 25 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III), en la que

- R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄, -OR^a, o -NR^bR^c;
 Z es cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, donde el cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶; R⁶ se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -NR^eR^f, -NR^cC(O)R^d, -NHC(O)NHR^e, -NH₂SO₂R^g,

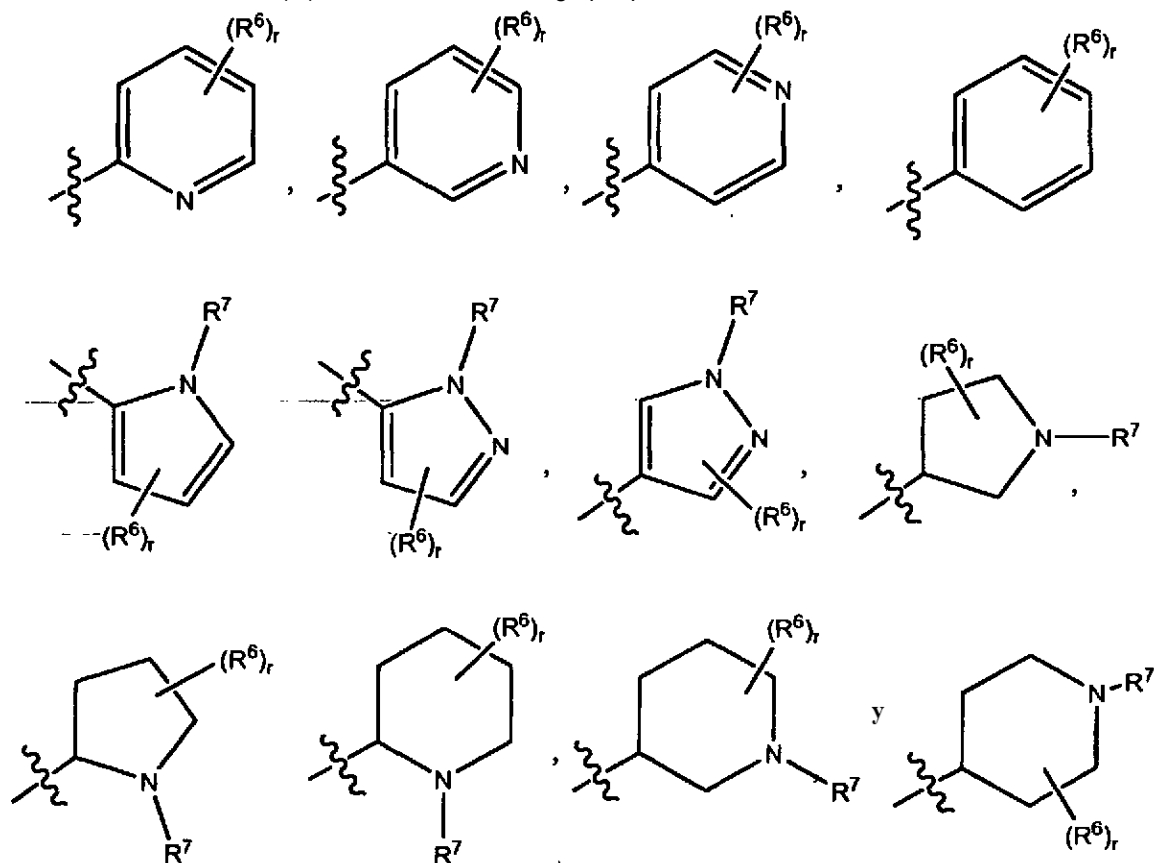
30

fórmula (III), Z es heterocicloalquilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (III), Z es tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo.

5 En otra realización de fórmula (III), Z es arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (III), Z es arilo, que está sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (III), Z es arilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (III), Z es fenilo, naftalenilo, o indenilo.

10 En otra realización de fórmula (III), Z es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (III), Z es heteroarilo, que está sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (III), Z es heteroarilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (III), Z es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

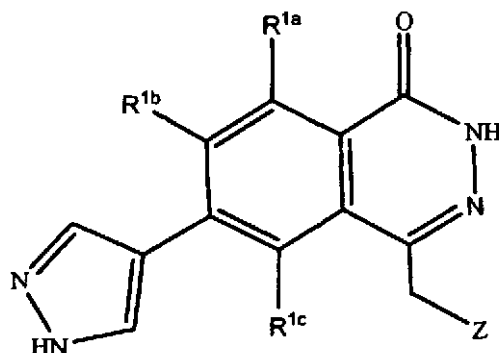
En otra realización de fórmula (III), Z se seleccionan del grupo que consiste en



15 donde R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , halógeno, $-NR^eR^f$, y $-NR^eC(O)R^d$, R^d es alquilo C_{1-8} , y R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-8} , donde r es 0, 1, 2, o 3 y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} o, $-C(O)$ alquilo C_{1-8} .

20 Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen compuestos de fórmula (III), por ejemplo: 4-bencil-6-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IV), donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y Z son como se definen de manera general y en los subconjuntos anteriores.



Fórmula (IV)

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IV), en la que

- 5 R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄, -OR^a, o -NR^bR^c;
Z es cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, donde el cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁶;
- 10 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, halógeno, oxo, ciano, nitro, -OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -OC(O)R^d, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^d, -NHC(O)NHR^e, -NHSO₂R^d, -C(O)NR^eR^f, -SR^d, -S(O)R^d, -SO₂R^d, -SO₂NR^eNR^f, -B(OH)₂, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, y -OCF₂CF₃ donde (a) el R⁶ alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, y alquino C₂₋₈, sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, nitro, oxo, -OR^g, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -NR^hRⁱ, -NR^hC(O)R^g, -NHSO₂R^g, -NHC(O)NHR^h, -C(O)NR^hRⁱ; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclo de R⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, halógeno, ciano, nitro, oxo, -OR^j, -C(O)R^j, -C(O)OR^j, -OC(O)R^j, -NR^kR^l, -NR^kC(O)R^j, -NHC(O)NHR^k, -NHSO₂R^j, -C(O)NR^kR^l, -SR^j, -S(O)R^j, -SO₂R^j, -SO₂NR^kNR^l, -CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, y -OCF₂CF₃;
- 15 R^a, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), -O(alquilo C₁₋₈)NH₂, y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 20 R^b y R^c, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, y opcionalmente, R^b y R^c pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 25 R^d, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, aril(alquilo C₁₋₈), heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; donde el arilo, aril(alquilo C₁₋₈), heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, solos o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 30 R^e y R^f, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, y opcionalmente, R^e y R^f pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- 35 R^g, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; y
- 40 R^h, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; y
- 45 Rⁱ, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; y

R^h y R^i , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^h y R^i pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8})₂;

R^j , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8})₂;

R^k y R^l , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^k y R^l pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8})₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

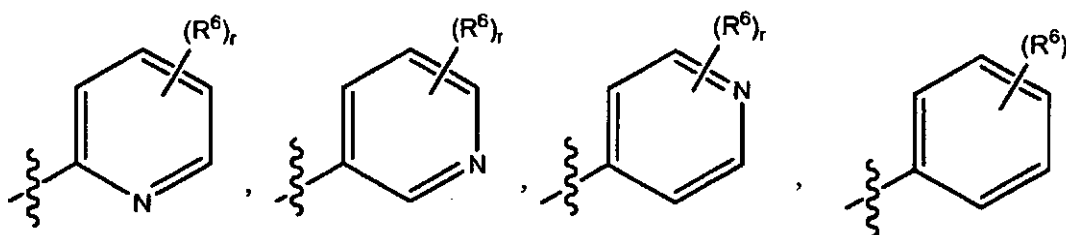
En una realización de fórmula (IV), R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno. En otra realización de fórmula (IV), R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1a} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (IV), R^{1a} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1b} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (IV), R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno y R^{1c} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$.

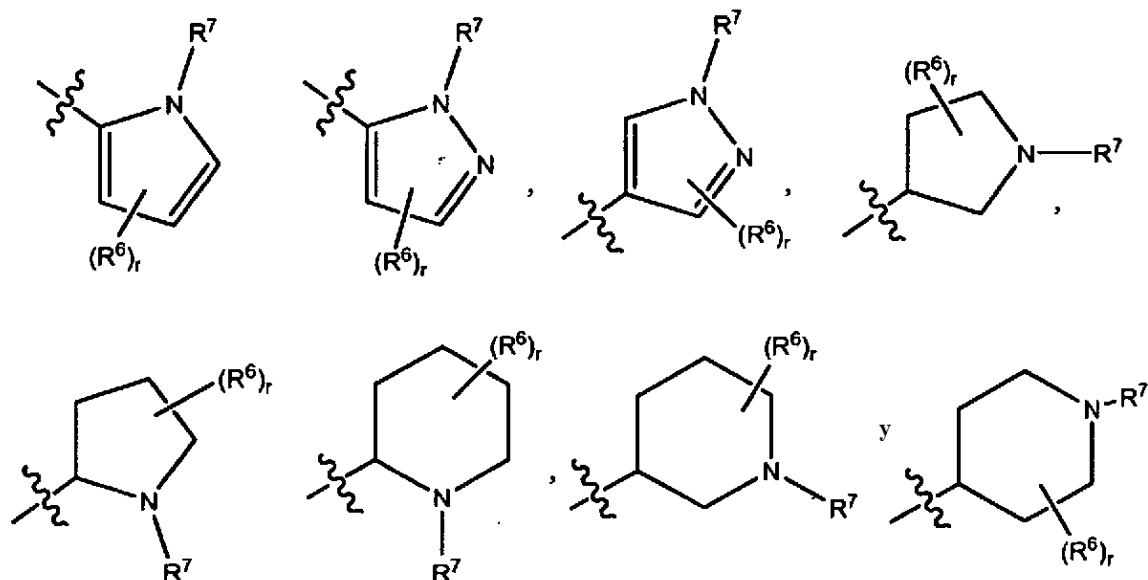
En otra realización de fórmula (IV), Z es heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (IV), Z es heterocicloalquilo, que está sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (IV), Z es heterocicloalquilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (IV), Z es tetrahydrofurano, pirrolidino, pirazolidino, piperidino, o piperazino.

En otra realización de fórmula (IV), Z es arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (IV), Z es arilo, que está sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (IV), Z es arilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (IV), Z es fenilo, naftalenilo, o indenilo.

En otra realización de fórmula (IV), Z es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (IV), Z es heteroarilo, que está sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (IV), Z es heteroarilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (IV), Z es furano, tiorfeno, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

En otra realización de fórmula (IV), Z se seleccionan del grupo que consiste en





donde R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , halógeno, $-NR^eR^f$, y $-NR^eC(O)R^d$, R^d es alquilo C_{1-8} , y R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-8} , donde r es 0, 1, 2, o 3 y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} o, $-C(O)$ alquilo C_{1-8} .

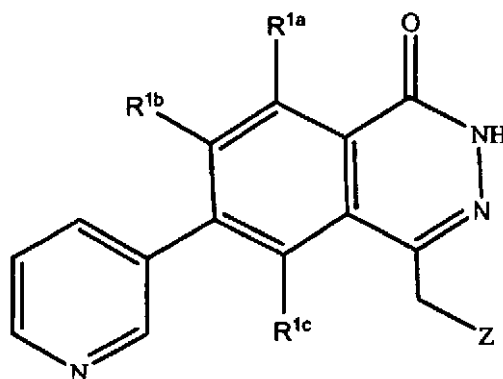
5

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen compuestos de fórmula (IV), por ejemplo:

4-bencil-6-(1H-pirazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona.

10

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula (V), donde R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , y Z son como se definen de manera general y en los subconjuntos anteriores.



Fórmula (V)

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (V), en la que

15

R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$;

20

Z es cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, donde el cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ; R^6

25

se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclo, halógeno, oxo, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^eNR^f$, $-B(OH)_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$ donde (a) el R^6 alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , y alquino C_{2-8} , sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heterociclo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, nitro, oxo, $-OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NHSO_2R^g$, $-NHC(O)NHR^h$, $-C(O)NR^hR^i$; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclo de R^6 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclo, halógeno, ciano, nitro, oxo, $-OR^j$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-NR^kR^l$, $-NR^kC(O)R^j$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHSO_2R^j$, $-C(O)NR^kR^l$, $-SR^j$, $-S(O)R^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2NR^kNR^l$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$;

R^a , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, $-O(\text{alquilo } C_{1-8})NH_2$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;

R^b y R^c ; cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^b y R^c pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;

R^d , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, aril-(alquilo C_{1-8}), heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; donde el arilo, aril-(alquilo C_{1-8}), heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , solos o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;

R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^e y R^f pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;

R^g , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; y

R^h y R^i , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^h y R^i pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;

R^j , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$; R^k y R^l , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^k y R^l pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, y $-N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

En una realización de fórmula (V), R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno. En otra realización de fórmula (V), R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1a} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (V), R^{1a} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1b} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (V), R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno y R^{1c} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$.

En una realización de fórmula (V), R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno. En otra realización de fórmula (V), R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1a} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (V), R^{1a} y R^{1c} son hidrógeno y R^{1b} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$. En otra realización de fórmula (V), R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno y R^{1c} es hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$.

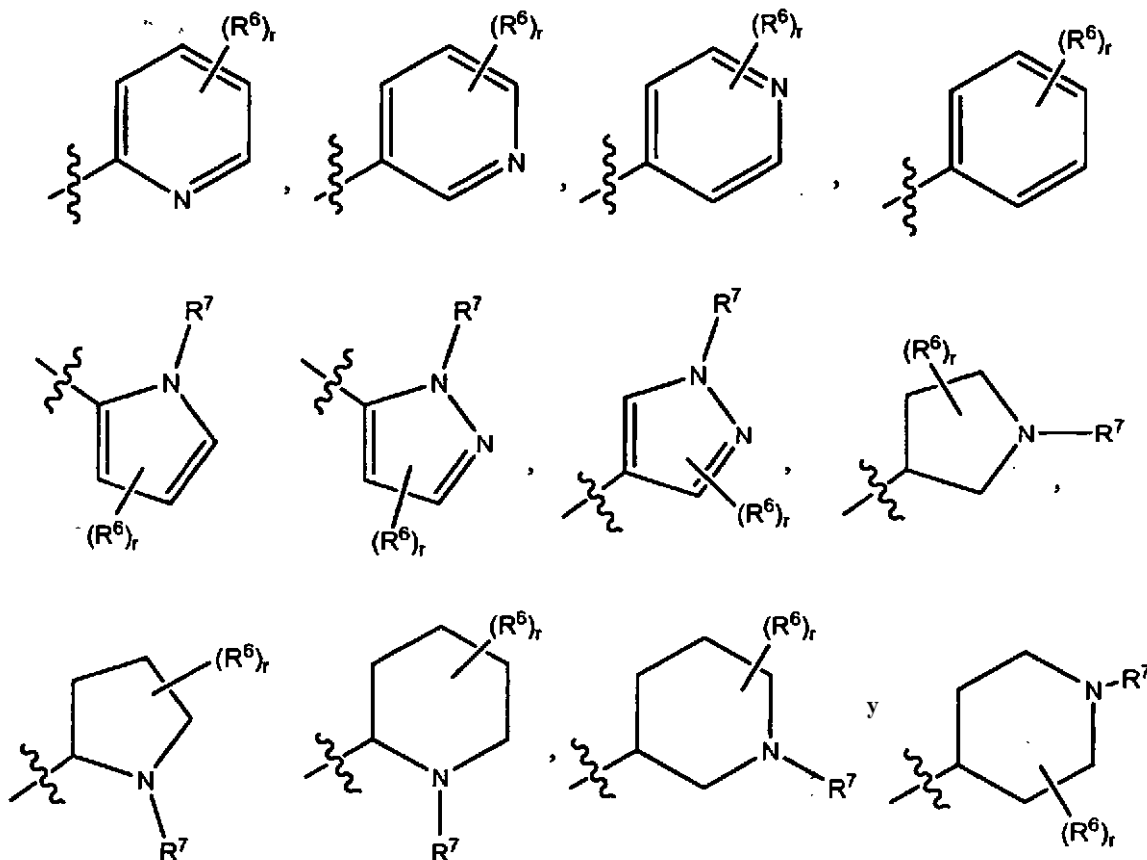
En otra realización de fórmula (V), Z es heterocicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (V), Z es heterocicloalquilo, que está sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (V), Z es heterocicloalquilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (V), Z es tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, o piperazinilo.

En otra realización de fórmula (V), Z es arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (V), Z es arilo, que está sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (V), Z es arilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (V), Z es fenilo, naftalenilo, o indenilo.

- 5 En otra realización de fórmula (V), Z es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (V), Z es heteroarilo, que está sustituido con uno o más R^6 . En otra realización de fórmula (V), Z es heteroarilo, que está sin sustituir. En otra realización de fórmula (V), Z es furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o triazinilo.

10

En otra realización de fórmula (V), Z se seleccionan del grupo que consiste en



15 donde R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , halógeno, $-NR^eR^f$, y $-NR^eC(O)R^d$, R^d es alquilo C_{1-8} , y R^e y R^f , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-8} , donde r es 0, 1, 2, o 3 y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} o, $-C(O)$ alquilo C_{1-8} .

15

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención incluyen compuestos de fórmula (V), por ejemplo:

20

4-bencil-6-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona.

Los compuestos de la presente invención puede comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son como se definen en Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos en con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en dichos átomos. Los átomos que tienen exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración en exceso, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85% - 90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95% - 99%, y aún más preferiblemente y exceso de más de aproximadamente 99%. Por consiguiente, la presente invención pretende abarcar mezclas racémicas y diastereómeros relativos y absolutos de los compuestos de la misma.

30

Los compuestos de la presente invención también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno

en la configuración E o Z, donde el término "E" representa sustituyentes de un orden mayor en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno según se determina por las Reglas de Prioridad

35

Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de una mezcla de isómeros "E" y "Z".

5 Pueden existir isómeros geométricos adicionales en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la invención contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de sustituyente en torno a un grupo cicloalquilo o un grupo heterociclo. Se designan sustituyentes en torno a un cicloalquilo o un heterociclo según sean de configuración *cis* o *trans*.

10 Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismo donde un protón de un compuesto se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imin-enamina y similares. Se pretende que las formas tautoméricas estén abarcadas por el alcance de la presente invención, incluso aunque solo se represente una forma tautomérica.

15 La presente invención también se refiere, en parte, a todas las sales de los compuestos de fórmula (I). Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de la sal, tales como, por ejemplo, estabilidad farmacéutica mejorada a temperaturas y humedades diferentes, o una solubilidad deseable en agua u otros disolventes. Cuando una sal está dirigida a administrarse a un paciente (al contrario de, por ejemplo, de que se use en un contexto *in vitro*), la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo en la presente solicitud para referirse a que el nombre modificado es adecuado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales usadas comúnmente para formar sales de metal alcalino y para formar sales de adición de ácidos libres o de bases libres. En general, estas sales pueden prepararse típicamente por medios convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base adecuado con un compuesto de la invención.

25 Pueden prepararse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Generalmente, los ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, caboxílicas, y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glucolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido beta-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalenosulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

40 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen sales de metal alcalino (grupo Ia), sales de metal alcalinotérreo (grupo IIa), y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y cinc. Pueden prepararse sales orgánicas preferidas a partir de aminas, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Pueden cuaternizarse grupos que contienen nitrógeno básico con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (C_1-C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

50 Compuestos de fórmula (I) (y sales de los mismos) con cualquier nivel de pureza (incluyendo puro y sustancialmente puro) están dentro del alcance de la invención de los solicitantes. La expresión "sustancialmente puro" en referencia a un compuesto/sal/isómero, significa que la preparación/composición que contiene el compuesto/sal/isómero, contiene más de aproximadamente 85% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente 97% en peso del compuesto/sal/isómero, y preferiblemente más de aproximadamente 99% en peso del compuesto/sal/isómero,

Preparación de Compuestos

60 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procesos químicos sintéticos, en el presente documento se muestran ejemplos de los mismos. Debe entenderse que puede variarse el orden de las etapas en los procesos, que pueden sustituirse reactivos, disolventes y condiciones de reacción por las que se mencionan específicamente, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

65 Los grupos protectores para restos C(O)OH incluyen acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, bencilo, benciloximetilo, *terc*-butilo, *terc*-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo,

para-metoxibencilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiometilo, naftilo, *para*-nitrobencilo, fenilo, *n*-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo y similares. Los grupos protectores para restos C(O) y C(O)H incluyen 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditianilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima y similares.

5 Los grupos protectores para restos NH incluyen acetilo, alanilo, benzoílo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxycarbonilo (Cbz), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, *para*-metoxibenciloxycarbonilo, fenilacetilo, ftaloílo, succinilo, tricloroetoxycarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, y *para*-toluenosulfonilo.

10 Los grupos protectores para restos OH y SH incluyen acetilo, alilo, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo (Cbz), benzoílo, bencilo, *tert*-butilo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanosulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, *para*-metoxibencilo, metoxycarbonilo, metilo, *para*-toluenosulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, y

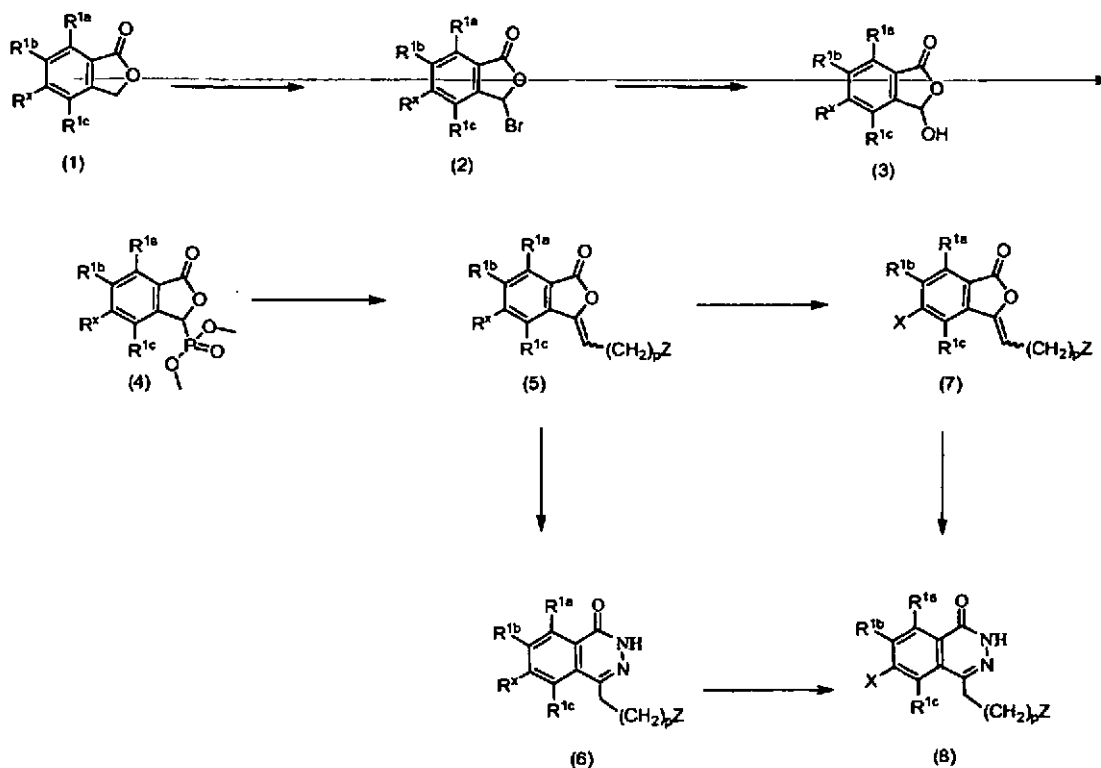
15 2-(trifenilfosfonio)etoxycarbonilo.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos bien conocidos para la preparación de compuestos de esta clase. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (1) donde los grupos X, Y, R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} tienen los significados expuestos en el sumario a menos que se indique lo contrario, pueden prepararse de acuerdo con los métodos generales que se describen en los Esquemas 1-5. usando materiales de partida adecuados por métodos generalmente disponibles para un experto en la materia.

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos siguientes son: DMF para *N,N*-dimetilformamida, DMSO para dimetilsulfóxido, DMSO-d₆ para dimetilsulfóxido deuterado, DME para dimetoxietano, dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, Et₂O para éter dietílico, EtOAc para acetato de etilo, Et₃N para trietilamina, Ts para toluenosulfonilo, y THF para tetrahidrofurano.

Esquemas

Esquema 1



30 Como se muestra en el esquema 1, los compuestos de fórmula (1), donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son como se describen en el presente documento y R^x es un halógeno o triflato, pueden hacerse reaccionar con *N*-bromosuccinimida en presencia de un catalizador, tal como peróxido de benzoílo, para proporcionar compuestos de fórmula (2). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un disolvente anhidro, tal como tetracloruro de carbono. Pueden prepararse compuestos de fórmula (3) a partir de compuestos de fórmula (2) haciendo reaccionar el último con una base acuosa,

tal como hidróxido potásico acuoso. La reacción puede requerir una temperatura elevada. Los compuestos de fórmula (3) pueden hacerse reaccionar con dimetil fosfito en presencia de una base, tal como metóxido sódico para proporcionar compuestos de fórmula (4). La adición se realiza típicamente en un disolvente, tal como metanol a temperatura reducida antes de permitir que la reacción se caliente a temperatura ambiente. Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (4) con compuestos de fórmula $Z-(CH_2)_pC(O)H$, donde Z es un cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, y p es 0, 1, o 2, y una base, tal como trietilamina para proporcionar compuestos de fórmula (5). La reacción se realiza típicamente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (5) con un ácido borónico $(X-B(OH)_2)$ o un boro-éster donde X es heteroarilo, para proporcionar compuestos de fórmula (7). La reacción se realiza típicamente en presencia de un catalizador de paladio y una base a temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 150 °C u opcionalmente en irradiación de microondas) y en un disolvente adecuado, tal como DMF, dioxano, etanol, agua, DME, o mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de paladio adecuados incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), $PdCl_2(dppf)_2$, y tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Las bases adecuadas incluyen fluoruro de cesio, carbonato sódico, acetato potásico, carbonato de cesio. Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (7) con hidrazina en un disolvente adecuado, tal como etanol, para proporcionar compuestos de fórmula (8), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

Alternativamente, pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (5) con hidrazina en un disolvente adecuado, tal como etanol, para proporcionar compuestos de fórmula (6), seguido de reacción de compuestos de fórmula (6) en las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas anteriormente para proporcionar compuestos de fórmula (8), que son representativos de los compuestos de la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones de microondas descritas en el presente documento se realizaron en un Biotage Initiator 8 o en un CEM Explorer a 200 W. Todas las purificaciones de HPLC de fase inversa se realizaron usando un Zorbax C-18, columna de 250 x 2,54 y eluyendo con un gradiente de 0-100% de fase móvil A (ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA) en agua) y fase móvil B (TFA al 0,1% en CH_3CN).

Composiciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para modular la actividad quinasa en seres humanos y en animales que típicamente contendrán un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica, vaginal e intraarterial, así como por inyección intraarticular, infusión, y colocación en el organismo, tales como, por ejemplo, en la vasculatura.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden administrarse con o sin un excipiente, Los excipientes incluyen encapsuladores y aditivos, tales como aceleradores de absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, expansores, cargas, agentes saporíferos, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, y mezclas de los mismos.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrar por vía oral, incluyen agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, croscopolona, diglicéridos, etanol, etil celulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de maní, hidroxipropilmetil celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de girasol, aceite de sésamo, carboximetil celulosa sódica, sales de fosfato sódico, laurilsulfato sódico, sorbitol sódico, aceite de semilla de soja, ácidos esteáricos, fumarato de esterarilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, tetrahidrofurfuril alcohol, triglicéridos, agua, y mezclas de estos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrar por vía oftálmica u oral incluyen 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, aceite de germen, aceite de maní, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, y mezclas de estos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrar por vía osmótica incluyen clorofluorohidrocarbonos, etanol, agua, y mezclas de estos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrar por vía parenteral incluyen 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de maní, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de semilla de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro sódico, agua, y mezclas de estos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrar por vía rectal o vaginal incluyen manteca cacao, polietilenglicol, cera, y mezclas de estos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención y el método descrito en el presente documento pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos como se indica en el presente documento que normalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas.

5 *Métodos de Uso*

En otro aspecto, un compuesto o composición de la invención puede usarse en un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que implica la mediación, la sobreexpresión sobre, o la alteración de la regulación de quinasas en un mamífero. En particular, se espera que los compuestos de la presente invención tengan
10 utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones durante las cuales se expresan las proteína quinasas, tales como cualquiera o todos los miembros de la familia CDC-7.

En un grupo de realizaciones, las enfermedades y afecciones de seres humanos o de otros animales que pueden tratarse con inhibidores de quinasas incluyen neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia
15 mielocítica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, corioacarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, linfoma
20 difuso de células B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer endometrial, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer pulmonar,
25 linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), neoplasias malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias malignas linfoides de origen de linfocitos T o linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer pulmonar no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico,
30 cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer pulmonar microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer tiroideo, macroglobulinemia de Waldenström, tumores
35 testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms.

Los métodos descritos en el presente documento implican típicamente administrar a un sujeto que necesite un tratamiento terapéutico una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). Las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto que tiene la fórmula (I) dependen del destinatario del tratamiento, de la enfermedad tratada y de la
40 gravedad de la misma, de la composición que la comprende, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la duración del tratamiento, de la fuerza, de la velocidad de eliminación y de si se administra o no conjuntamente otro fármaco. La cantidad utilizada de un compuesto que tiene la fórmula (I) para preparar una composición para administrar diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a
45 aproximadamente 200 mg/kg por peso corporal. Las composiciones de una sola dosis contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Terapia de combinación

Un compuesto o una composición de la invención pueden usarse en combinación con uno o más agentes activos
50 adicionales.

Se espera que los compuestos que tienen la fórmula (I) sean útiles cuando se usan con agentes alquilantes, inhibidores de angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimicóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de aurora quinasa, inhibidores de promotores de apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta de
55 los receptores de muerte, inhibidores de Bcr-Abl quinasa, anticuerpos BiTE (Enlazador Bi-Específico de linfocitos T), conjugados fármaco-anticuerpo, modificadores de respuestas biológicas, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén viral de la leucemia (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP, Heat Shock Protein) 90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, compuestos inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas apoptóticas (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de
60 quinasa, inhibidores de quinesina, inhibidores de Jak2, inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos, microARN, inhibidores de quinasa regulados por señales extracelulares activadas por mitógeno, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli ADP (difosfato de adenosina)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasas poloides (Plk),
65 inhibidores de fosfoinositida-3 quinasa (PI3K), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasas receptoras, alcaloides etinoides/deltooides de plantas, ácidos ribonucleicos inhibidores

pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa e inhibidores de ubiquitina ligasa, y en combinación con uno o más de estos agentes.

5 Los anticuerpos BiTE son anticuerpos bi-específicos que se dirigen a linfocitos T para destruir células cancerosas uniéndose simultáneamente a las dos células. Después, los linfocitos T destruyen la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos de BiTE incluye adecatumumab (Mi-cromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin desear limitarse a la teoría, uno de los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T suscitan la apoptosis de la célula cancerosa diana es por exocitosis de los componentes granulares citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. En este sentido, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis mediante la perforina y la granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 potenciaría los efectos citotóxicos suscitados por los linfocitos T cuando se dirigen a células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158 (12), 5783).

15 Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos químicamente modificados. Las modificaciones no anulan la actividad celular, pero en su lugar confieren estabilidad aumentada y/o fuerza celular aumentada. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen ribonucleótidos que contienen grupos fósforotioato, 2'-desoxinucleótido, 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos y combinaciones de los mismos. El ARNip puede tener diversas longitudes (por ejemplo, 10-200 pb) y estructuras (por ejemplo, cadenas en horquilla, mono/bicatenarias, protuberancias, roturas/huecos, desapareamientos) y se procesan en células para proporcionar silenciamiento génico activo. Un ARNip bicatenario (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena (terminaciones romas) o puede tener terminaciones asimétricas (proyecciones). La proyección de 1-2 nucleótidos puede estar presente sobre la cadena en sentido y/o antisentido, así como estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena determinada.

25 Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes se diseñan para tener tres o más sitios de unión a antígeno y son generalmente anticuerpos de origen no natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión que puede unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión a dominio variable doble (DVD) son proteínas de unión tetravalente o multivalente que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Dichas DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, pueden unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, pueden unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se denominan Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión antigénica por sitio de unión a antígeno. Las DVD multiespecíficas incluyen proteínas de unión DVD que se unen a DLL4 y a VEGF, o a C-met y EFGR o a ErbB3 y EGFR.

40 Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfan, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfán, y rofosfamida.

45 Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de tirosina quinasa receptoras específicas endoteliales (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina 2 (IGFR-2), inhibidores de metaloproteínasa-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina e inhibidores de tirosina quinasa receptoras del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

50 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxiluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilciticidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina y UFT.

Los antivirales incluyen ritonavir e hidroxicloroquina.

60 Los inhibidores de aurora quinasa incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de quinasa específicos de Aurora A, inhibidores de quinasa específicos de Aurora B e inhibidores de pan-Aurora quinasa.

65 Los inhibidores de proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gossipol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido que se dirige a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida)(ABT-737),

ES 2 454 567 T3

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (ABT-263) y GX-070 (obatoclax).

Los inhibidores de Bcr-Abl quinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825) y GLEEVEC® (imatinib).

5 Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS- 5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina) y ZK-304709.

10 Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4- sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S- 2474, T-614, y VIOXX® (rofecoxib).

15 Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna contra EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR y TYKERB® (lapatinib).

20 Los inhibidores de receptores de ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna contra HER2), APC-8024 (vacuna contra HER-2), anticuerpo biespecifico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecificos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209 y mAB 2B-1.

25 Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA y ácido valproico.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 y VER49009.

30 Los inhibidores de inhibidores de proteínas apoptóticas incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161 y LBW-242.

Los conjugados fármaco-anticuerpo incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35 y SGN-75.

35 Los activadores de la ruta de receptores de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a TRAIL o a receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

40 Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A.

Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 y INCB018424.

45 Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901 y PD-98059.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 ATP competitivos, incluyendo PI-103, PP242, PP30 y Torina 1.

50 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (quetoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac) y DAYPRO® (oxaprozina).

55 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673 y CP-868596.

Los quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PAR- APLATIN® (carboplatino), satraplatino y picoplatino.

60 Los inhibidores de quinasas poloides incluyen BI-2536.

Los inhibidores de fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235 y XL765.

65 Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898 y TSP-1.

Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD- 6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos contra ErbB3, anticuerpos específicos contra BSG2, anticuerpos específicos contra DLL4 y anticuerpos específicos contra C-met.

Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes, aclarubicina, actinaomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebeccamicina, estimalamer, estreptoizocina, VALSTAR® (valrubicina) y zinostatina.

Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxycamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido y topotecan.

Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos contra CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos contra IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), REN- CAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab y anticuerpos CD20 de los tipos I y II.

Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelamero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano) y ZOLADEX® (fosrelina, goserelina).

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoina liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno) y LGD-1550.

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (weliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001 y ONO-2231.

Las alcaloides de plantas incluyen, pero sin limitación, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina.

Los inhibidores del proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052 y PR-171.

Los ejemplos de agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes inmunopotenciadores. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1 y combinaciones de los mismos. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® (IFN-α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 linfocítico citotóxico), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLO-TARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleuquina, THERACYS® (Bacilo Calmette Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab) y ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan).

Los modificadores de respuestas biológicas son agentes que modifican mecanismos de defensa o respuestas biológicas de organismos vivos, tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejidos para dirigirlos que tienen actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954) y ubenimex.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), citosina arabinósido, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed) y TROXATYL™ (triacetiluridin troxacitabina).

Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptapurina).

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel) y vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética).

- 5 Los inhibidores de ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutlinas, e inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como radiosensibilizadores que potencian la eficacia de la radioterapia. Como ejemplos de radioterapia se incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada.

Adicionalmente, los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden combinarse con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-dion-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionados mediante un engarce de His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID- 107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante tetravalente (Tipos 6, 11, 16, 18) contra el papilomavirus humano), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna gangliósido conjugada), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequin besudotox), exotoxina IL-13-pseudomonas, interferón- α , interferón- β , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafamib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima de ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (Vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán) OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), MAb OVAREX® (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®VF (vacuna de investigación contra el cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REV-LIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TEL-CYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesimalifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (diclorhidrato 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen del factor de necrosis tumoral α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentán), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríóxido arsénico), VIRULIZIN®, ucrania (derivado de alcaloides de la planta superior Celidonia), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (gadonilio de motexafina), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxana), ZOMETA® (ácido zolendróico) y zorubicina.

Ejemplos

EJEMPLO 1

50 4-bencil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

EJEMPLO 1A

3,5-Dibromo-3H-isobenzofuran-1-ona

55 A una suspensión de 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (5 g, 23,5 mmol) en tetracloruro de carbono anhidro (50 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (4,18 g, 23,5 mmol) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriarse, el sólido precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El sólido residual se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó con agua, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos para producir el compuesto del título. EM (IEN) m/z 290 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1B

5-Bromo-3-hidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona

- 5 A una suspensión del Ejemplo 1A (5 g, 17,1 mmol) en agua (40 ml) se le añadió hidróxido potásico en polvo (1,92 g, 34,3 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriarse, se añadió bisulfato potásico (2 g), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron al vacío para producir el compuesto del título. EM (IEN) m/z 230 (M+H)⁺.

10 EJEMPLO 1C

Éster dimetilico del ácido (6-bromo-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-fosfónico

- 15 A una solución 0,5 M de metóxido sódico en metanol (39,6 ml, 19,8 mmol) se le añadió dimetilfosfito (2,6 ml, 28,6 mmol) a 0 °C, y la solución se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Una suspensión del Ejemplo 1B (3,24 g, 14,15 mmol) en metanol anhidro (20 ml) se añadió lentamente y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora. La solución se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota ácido metanosulfónico (2,0 ml, 31,1 mmol). Después de la adición, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio. El concentrado se repartió entre cloruro de metileno (100 ml) y agua (50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), y se concentraron. El residuo se secó al vacío para producir el compuesto del título. EM (IEN) m/z 322 (M+H)⁺.
- 20

EJEMPLO 1D

- 25 3-Benciliden-5-bromo-3H-isobenzofuran-1-ona

- A una so+ del Ejemplo 1C (4,6 g, 14,08 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se le añadió benzaldehído (0,71 ml, 7,4 mmol) y trietilamina (1,00 ml, 7,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (IEN) m/z 302 (M+H)⁺.
- 30

EJEMPLO 1E

- 35 4-Bencil-6-bromo-2H-ftalazin-1-ona

- A una solución del Ejemplo 1C (778 mg, 2,58 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidrazina (83 mg, 2,58 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (IEN) m/z 316 (M+H)⁺.

40 EJEMPLO 1F

3-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina

- 45 A una solución de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (15,6 g, 132 mmol) en 400 ml de tetrahidrofurano a -40 °C se le añadió una suspensión de *N*-bromosuccinimida en 120 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 4 horas. El sólido se retiró por filtración, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de metabisulfito sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se trituró con 1:1 de hexano/acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró y la etapa de trituración se repitió tres veces más para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. EM (DCI⁺) m/z 196,9 (M+H)⁺.
- 50

EJEMPLO 1G

- 55 3-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

- A una solución a 0 °C del Ejemplo 1F (25 g, 127 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se le añadió lentamente hidruro sódico (3,37 g, 133 mmol) durante varios minutos. Después de agitar durante 30 minutos en el baño de agua fría, se añadió cloruro de bencenosulfonyl (17,18 ml, 133 mmol) mediante una jeringa. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó lentamente con 500 ml de agua, se agitó durante 30 minutos, y después se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua, seguido de 300 ml de hexanos, se secó a alto vacío durante 16 horas para dar el compuesto del título, que se usó sin ninguna purificación adicional. EM (IEN⁺) m/z 338,7 (M+H)⁺.
- 60

EJEMPLO 1H

1-(Fenilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

- 5 Una mezcla del Ejemplo 1G (2,5 g, 7 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,24 g, 0,29 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,07 g, 8,15 mmol), y acetato potásico (2,18 g, 22 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado (5 ml) se cerró herméticamente y se calentó en un microondas (Biotage Initiator 8 o CEM Explorer a 200 W) a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y lavó con agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20%/hexano) para proporcionar el compuesto del título. EM (IEN⁺) m/z 385,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1I

- 15 4-bencil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

Una suspensión del Ejemplo 1E (75 mg, 0,24 mmol), Ejemplo 1H (91 mg, 0,24 mmol), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (19,4 mg, 0,024 mmol) y carbonato potásico (66 mg, 0,48 mmol) en una mezcla 7:3:2 de dimetoxietano:agua:etanol (3 ml) se calentó en un microondas Biotage Initiator a 150 °C durante 20 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. El producto obtenido se disolvió en etanol (5 ml), y se trató con hidróxido sódico (19 mg, 0,48 mmol) a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en una mezcla de dimetilsulfóxido/metanol, y se purificó por HPLC (Zorbax C-18, gradiente de 0-100% de acetonitrilo en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) para producir el compuesto del título. EM (IEN) m/z 353 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,41 (s, 2H), 7,14 (dd, J = 7,97, 4,58 Hz, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 4H), 7,78 (dd, J = 8,14, 1,02 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 4,75, 1,36 Hz, 1H), 12,16 (s a, 1H), 12,52 (s a, 1H).

EJEMPLO 2

- 35 4-bencil-6-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona

Una suspensión del Ejemplo 1E (75 mg, 0,24 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (44 mg, 0,36 mmol), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (19,4 mg, 0,024 mmol) y carbonato potásico (66 mg, 0,48 mmol) en una mezcla 7:3:2 de dimetoxietano:agua:etanol (3 ml) se calentó en un microondas Biotage Initiator a 150 °C durante 20 minutos. Los volátiles se retiraron, y el residuo se purificó por HPLC (Zorbax C-18, gradiente de 0-100% de acetonitrilo en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) para producir el compuesto del título. EM (IEN) m/z 314 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,44 (s, 2H), 7,20 (d, J = 7,14 Hz, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,95 (d, J = 6,35 Hz, 2H), 8,22 - 8,28 (m, 1H), 8,32 - 8,41 (m, 2H), 8,78 - 8,84 (m, 2H), 12,68 (s a, 1H).

EJEMPLO 3

4-bencil-6-(1H-pirazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2, sustituyendo ácido piridin-4-ilborónico por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z 303 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,35 (s, 2H), 7,14 - 7,23 (m, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 8,01 - 8,12 (m, 3H), 8,19 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,35 - 8,43 (m, 1H), 12,45 (s a, 1H), 13,17 (s a, 1H).

EJEMPLO 4

- 55 4-bencil-6-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2, sustituyendo ácido piridin-4-ilborónico por ácido piridin-3-ilborónico. EM (IEN) m/z 314 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,43 (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 7,93, 4,76 Hz, 1H), 8,15 - 8,21 (m, 1H), 8,23 - 8,30 (m, 2H), 8,35 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 4,96, 1,39 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 1,59 Hz, 1H), 12,64 (s a, 1H).

EJEMPLO 5

4-(piridin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

5 EJEMPLO 5A

5-Bromo-3-piridin-4-ilmetil-3H-isobenzofuran-1-ona

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo benzaldehído por isonicotinaldehído. EM (IEN) m/z 303 (M+H)⁺.

EJEMPLO 5B

15 6-Bromo-4-piridin-4-ilmetil-2H-ftalazin-1-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 5A. EM (IEN) m/z 317 (M+H)⁺.

EJEMPLO 5C

20 4-(piridin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1I, sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 5B. EM (IEN) m/z 354 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,59 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 8,14, 4,75 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 8,09 - 8,15 (m, 1H), 8,20 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,21 - 8,25 (m, 1H), 8,30 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 8,32 - 8,34 (m, 1H), 8,73 (d, J = 6,10 Hz, 2H), 12,23 (s a, 1H), 12,56 (s a, 1H).

EJEMPLO 6

30 4-(2,5-diclorobencil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5, sustituyendo isonicotinaldehído por 2,4-diclorobenzaldehído. EM (IEN) m/z 422 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,53 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 8,14, 4,75 Hz, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,14, 1,36 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,28 - 8,31 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 4,75, 1,36 Hz, 1H), 12,22 (s a, 1H), 12,43 (s a, 1H).

EJEMPLO 7

40 4-(piperidin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9, sustituyendo 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por 3-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z 360 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 - 1,43 (m, 1H), 1,51 - 1,68 (m, 1H), 1,74 - 1,93 (m, 2H), 2,22 - 2,35 (m, 1H), 2,69 - 2,85 (m, 2H), 2,96 - 3,06 (m, 2H), 3,19 - 3,34 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,14, 4,75 Hz, 1H), 8,13 - 8,17 (m, 1H), 8,22 - 8,25 (m, 1H), 8,25 - 8,27 (m, 1H), 8,29 - 8,33 (m, 1H), 8,35 (dd, J = 4,58, 1,53 Hz, 1H), 8,41 - 8,44 (m, 1H), 8,49 (s a, 1H), 12,27 (s a, 1H), 12,49 (s a, 1H).

EJEMPLO 8

50 4-(piridin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5, sustituyendo isonicotinaldehído por nicotinaldehído. EM (IEN) m/z 354 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,59 (s, 2H), 7,21 (dd, J = 7,97, 4,58 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,63, 5,26 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,14 - 8,19 (m, 2H), 8,21 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,22 - 8,25 (m, 1H), 8,28 - 8,31 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 4,58, 1,53 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 5,09, 1,36 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 12,23 (s a, 1H), 12,49 (s a, 1H).

EJEMPLO 9

60 4-(piperidin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona Ejemplo 9A

Éster metílico del ácido 4-(6-Bromo-3-oxo-3H-isobenzofuran-1-ilidenometil)-piperidin-1-carboxílico

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1D, sustituyendo benzaldehído por 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z 410 (M+H)⁺.

EJEMPLO 9B

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[7-(1-bencenosulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidro-ftalazin-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico

5 Una mezcla del Ejemplo 9A (527 mg, 1,3 mmol), Ejemplo 1H (546 mg, 1,42 mmol), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (74 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió bicarbonato sódico (1,08 g, 13 mmol) en forma de una suspensión en 4 ml de agua, y la mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno, y se calentó a 65 °C durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en etanol, y se calentó con hidrazina (0,04 ml, 1,3 mmol) a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, el sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM (IEN) m/z 600 (M+H)⁺.

EJEMPLO 9C

6-[1-(Fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-4-(piperidin-4-ilmetil)ftalazin-1(2H)-ona

20 Una solución del Ejemplo 9B (272 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetonitrilo (10 ml) y la solución se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC (Zorbax C-18, gradiente de 0-100% de acetonitrilo en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) para producir el compuesto del título. EM (IEN) m/z 500 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,49 - 1,66 (m, 2H), 2,01 - 2,16 (m, 2H), 2,26 - 2,37 (m, 1H), 2,93 - 3,05 (m, 2H), 3,10 (d, J = 7,12 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 12,54 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 8,14, 4,75 Hz, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 2H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 8,18 - 8,24 (m, 3H), 8,24 - 8,27 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 7,97, 1,53 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 4,92, 1,53 Hz, 1H), 8,47 - 8,52 (m, 1H).

EJEMPLO 9D

4-(piperidin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

30 En un matraz que contenía el Ejemplo 9C (50 mg, 0,1 mmol) en etanol se añadió hidróxido potásico (11 mg, 0,2 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC (Zorbax C-18, gradiente de 0-100% de acetonitrilo en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) para producir el compuesto del título. EM (IEN) m/z 360 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 - 1,53 (m, 2H), 1,83 - 1,98 (m, 2H), 2,07 - 2,22 (m, 1H), 2,81 - 2,95 (m, 2H), 2,95 - 3,04 (m, 2H), 3,26 (d, J = 12,55 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 7,80, 4,75 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,22 - 8,24 (m, 1H), 8,25 - 8,27 (m, 1H), 8,29 - 8,33 (m, 1H), 8,34 (dd, J = 4,75, 1,36 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 7,80, 1,02 Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H), 12,25 (s a, 1H), 12,45 (s a, 1H).

EJEMPLO 10

4-(piperidin-2-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9 sustituyendo 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por 2-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z 360 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,47 - 1,63 (m, 3H), 1,70 - 1,83 (m, 2H), 1,96 - 2,08 (m, 1H), 2,85 - 2,99 (m, 1H), 3,20 - 3,33 (m, 2H), 3,34 - 3,46 (m, 1H), 3,51 - 3,66 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,14, 4,75 Hz, 1H), 8,12 - 8,17 (m, 1H), 8,24 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 1H), 8,33 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 8,34 - 8,37 (m, 1H), 8,44 (dd, J = 8,14, 1,02 Hz, 1H), 8,48 (s a, 1H), 12,28 (s a, 1H), 12,60 (s a, 1H).

50

EJEMPLO 11

4-[4-(dimetilamino)bencil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5, sustituyendo isonicotinaldehído por 4-(dimetilamino)benzaldehído. EM (IEN) m/z 396 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,90 (s, 6H), 4,30 (s, 2H), 6,83 - 6,94 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 7,80, 4,75 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,12 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 2H), 8,23 - 8,28 (m, 1H), 8,32 (dd, J = 4,75, 1,36 Hz, 1H), 12,19 (s a, 1H), 12,48 (s a, 1H).

60

EJEMPLO 12

N-(4-{[4-oxo-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,4-dihidroftalazin-1-il]metil}fenil)acetamida

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5, sustituyendo isonicotinaldehído por N-(4-formilfenil)acetamida. EM (IEN) m/z 410 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,00 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 7,14

(dd, J = 8,14, 4,75 Hz, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 8,11 - 8,16 (m, 1H), 8,23 - 8,27 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 4,75, 1,36 Hz, 1H), 9,90 (s a, 1H), 12,16 (s a, 1H), 12,51 (s a, 1H).

5 EJEMPLO 13

4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5, sustituyendo isonicotinaldehído por 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído. EM (IEN) m/z 357 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 6,08 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,14, 4,75 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,29, 2,20 Hz, 2H), 8,22 - 8,25 (m, 1H), 8,27 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 4,75, 1,36 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 7,97, 1,19 Hz, 1H), 12,20 (s a, 1H), 12,44 (s a, 1H).

15 EJEMPLO 14

Datos de Inhibición Enzimática

20 Este ejemplo describe los ensayos que pueden usarse para identificar compuestos que tienen actividad quinasa.

Cdc7 (huCDC7/DBF4 coexpresado en BEV) se preparó internamente. Los ensayos con Cdc7 se realizaron de la siguiente manera con concentraciones finales como se indica. En placas de polipropileno de fondo en v de 384 pocillos, se mezclaron 6 μl del compuesto (DMSO al 2 %) con 6 μl de Cdc7 (2 ug/ml) y sustrato peptídico Jerini A-A11 (biotina-C₆engarce-TPSDSLIYDDGLS) (2 μM), seguido de iniciación inmediata con 6 μl de λ-[³³P]-ATP (1 μM, 20mCi/μmol) usando un tampón de reacción que comprendía HEPES 25 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 100 mM, Tritón X-100 0,075 mg/ml. Las reacciones se interrumpieron después de 1 h por la adición de tampón de terminación 90 μl (EDTA 50 mM, NaCl 2M). Se transfirieron 85 μl de las reacciones de terminación a placas de 384 pocillos recubiertas con estreptavidina (FlashPlate Plus, Perkin Elmer), se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se lavó 3 veces con Tween-20/PBS al 0,05 %/usando un lavador de placas automático ELX-405 (Bio Tek), y se realizó el recuento sobre un Lector de Placas de Centelleo TopCount (Packard). Los valores CI50 se determinaron mediante ajuste de regresión no lineal de los datos de inhibición enzimática y los valores K_i correspondientes se generaron suponiendo una inhibición competitiva (equilibrio) de ATP y usando la K_m de ATP aparente determinada experimentalmente de 0,7 μM (determinada usando la condición del ensayo anterior, pero variando el ATP).

35 La Tabla 1 representa datos de inhibición enzimática (K_i) para compuestos ejemplares. En la Tabla 1, "A" representa una K_i de menos de 10 nM, "B" representa una K_i de entre 10 nM y 100 nM, y "C" representa una K_i de más de 100 nM.

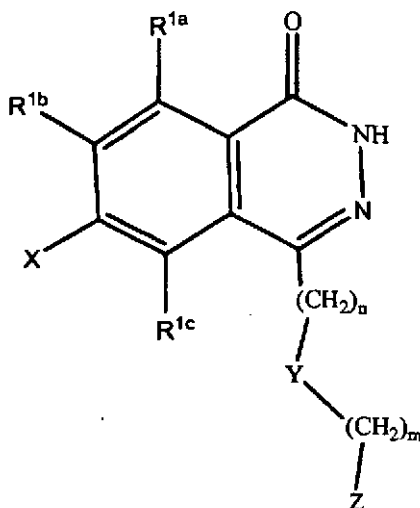
Tabla 1

Ejemplo	Inhibición de Cdc7
1	A
2	C
3	B
4	C
5	A
6	C
7	C
8	A
9	B
10	C
11	B
12	A
13	B

40 Se encontró que los compuestos de la presente invención, evaluados mediante los ensayos descritos anteriormente, tenían actividad inhibidora de quinasa Cdc7.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , $-OR^a$, o $-NR^bR^c$;

10 X es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más R^5 ; n es 0, 1, 2, o 3; con la condición de que cuando n es 1, 2, o 3, m es 0, 1, 2, o 3; con la condición de que cuando m es 1, 2, o 3, n es 0;

Y es un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-(O)C-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NR^e-$, $-NR^eC(O)-$, $-C(O)NR^e-$, $-NR^eC(O)NR^f-$, $-SO_2NR^e-$, o $-NR^eSO_2-$;

Z es cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, donde el cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ;

15 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , alquinoilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^eNR^f$, $-B(OH)_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$ donde (a) el R^5 alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , y alquinoilo C_{2-8} , sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno o más

20 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, nitro, oxo, $-OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NHSO_2R^g$, $-NHC(O)NHR^h$, $-C(O)NR^hR^i$; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclilo de R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , alquinoilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, $-OR^j$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-NR^kR^l$, $-NR^kC(O)R^j$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHSO_2R^j$, $-C(O)NR^kR^l$, $-SR^j$, $-S(O)R^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2NR^kNR^l$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$; R^6 se selecciona

25 entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , alquinoilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, $-OR^d$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-OC(O)R^d$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NHC(O)NHR^e$, $-NHSO_2R^d$, $-C(O)NR^eR^f$, $-SR^d$, $-S(O)R^d$, $-SO_2R^d$, $-SO_2NR^eNR^f$, $-B(OH)_2$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$ donde (a) el R^6 alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , y alquinoilo C_{2-8} , sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados

entre el grupo que consiste en arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, nitro, oxo, $-OR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NHSO_2R^g$, $-NHC(O)NHR^h$, $-C(O)NR^hR^i$; y donde (b) los sustituyentes arilo y heterociclilo de R^6 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , alquinoilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, halógeno, ciano, nitro, oxo, $-OR^j$, $-C(O)R^j$, $-C(O)OR^j$, $-OC(O)R^j$, $-NR^kR^l$, $-NR^kC(O)R^j$, $-NHC(O)NHR^k$, $-NHSO_2R^j$, $-C(O)NR^kR^l$, $-SR^j$, $-S(O)R^j$, $-SO_2R^j$, $-SO_2NR^kNR^l$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, y $-OCF_2CF_3$; R^a , cada vez que aparecen,

30 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , alquinoilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , donde el alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , alquinoilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), $-O$ (alquilo C_{1-8}) NH_2 y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$;

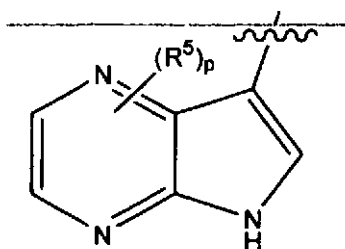
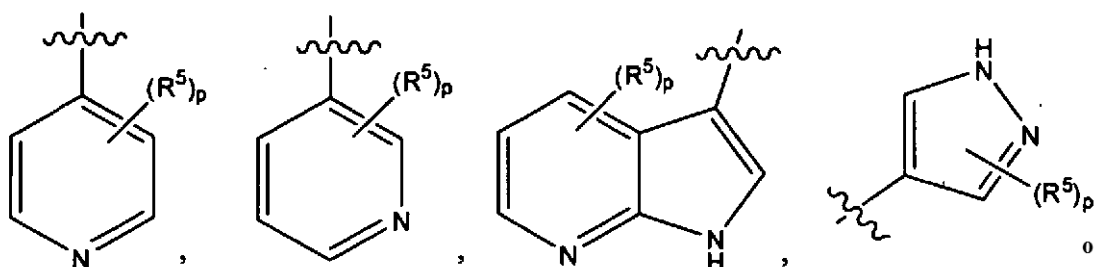
35 R^b y R^c , cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , alquinoilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C_{3-8} , y opcionalmente, R^b y R^c pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C_{1-8} , alquenoilo C_{2-8} , alquinoilo C_{2-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-8} , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C_{1-8} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-8}), y $-N$ (alquilo C_{1-8}) $_2$; R^d , cada vez

40 45

- que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, aril-(alquilo C₁₋₈), heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; donde el arilo, aril-(alquilo C₁₋₈), heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, solos o como parte de otro grupo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- R^e y R^f, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, y opcionalmente, R^e y R^f pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; R^g, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- R^h y Rⁱ, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, y opcionalmente, R^h y Rⁱ pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂; R^j, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;
- R^k y R^l, cada vez que aparecen, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, y cicloalquilo C₃₋₈, y opcionalmente, R^k y R^l pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros, donde el alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₈), y -N(alquilo C₁₋₈)₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{1a}, R^{1b}, y R^{1c} son hidrógeno.
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y es un enlace. n es 1, y m es 0.
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es arilo,
5. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es heterocicloalquilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es



y p es 0, 1, o 2.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde p es 0.

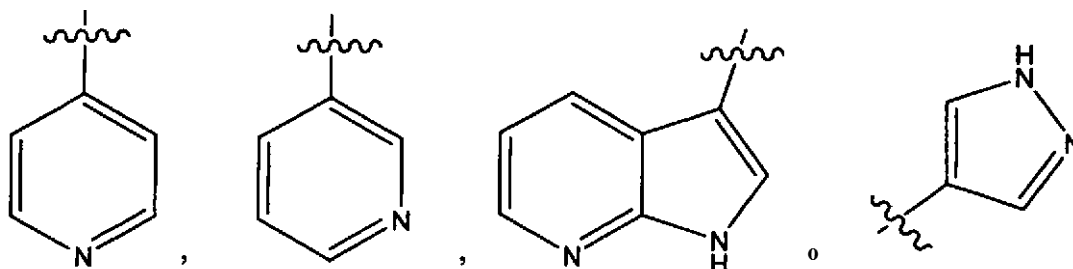
5

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno, Y es un enlace, y n es 1 y m es 0.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno, Y es un enlace, n es 1 y m es 0. y Z es arilo,

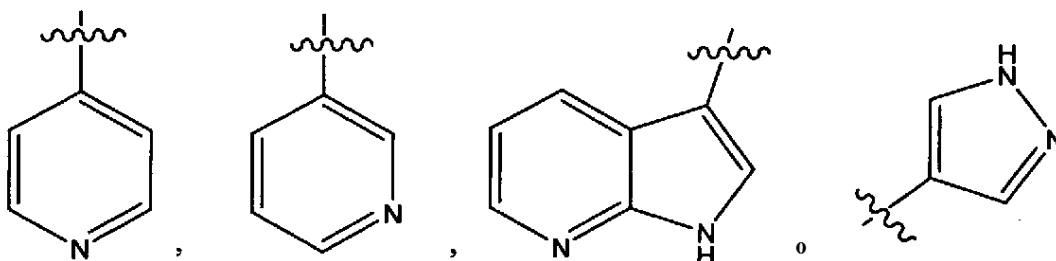
10. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno, Y es un enlace, n es 1 y m es 0. y Z es heterocicloalquilo,

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno, Y es un enlace, n es 1 y m es 0. Z es arilo, y X es



15

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{1a} , R^{1b} , y R^{1c} son hidrógeno, Y es un enlace, n es 1 y m es 0. Z es heterocicloalquilo, y X es



20

13. El compuesto de la reivindicación 1 que es
 4-bencil-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-bencil-6-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-bencil-6-(1H-pirazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 4-bencil-6-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;

25

4-(piridin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;

- 4-(2,5-diclorobencil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(piperidin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(piridin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
5 4-(piperidin-4-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
4-(piperidin-2-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
4-[4-(dimetilamino)bencil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
N-(4-[[4-oxo-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3,4-dihidroftalazin-1-il]metil]fenil)acetamida; o
4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona.
- 10 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un mamífero.