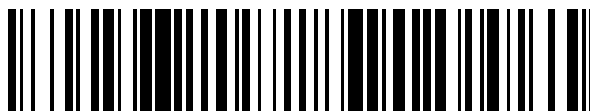


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 091**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2008 E 08768710 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2170866**

54 Título: **Compuestos, composiciones y métodos de uso de ftalazina**

30 Prioridad:

25.06.2007 US 937196 P

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

09.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AUSTIN, RICHARD J.;
KAIZERMAN, JACOB;
LUCAS, BRIAN;
MCMINN, DUSTIN L. y
POWERS, JAY**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 505 091 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

Compuestos, composiciones y métodos de uso de ftalazina

Esta invención se refiere de manera general al campo de la medicina y, más específicamente, a compuestos novedosos y composiciones farmacéuticas que los comprenden, usos y compuestos para su uso en métodos para tratar cáncer.

Los miembros de la familia Hedgehog (Hh) de moléculas de señalización median en muchos procesos importantes de formación de patrones de corto y largo alcance durante el desarrollo de invertebrados y vertebrados. La formación del patrón es la actividad mediante la cual las células embrionarias forman disposiciones espaciales ordenadas de tejidos diferenciados. Las proteínas Hedgehog se descubrieron por primera vez en *Drosophila*. Aunque existen algunas diferencias cruciales, los mecanismos de señalización están bien conservados generalmente entre *Drosophila* y organismos superiores. En la mosca, un solo gen de Hh regula la formación del patrón del disco segmental e imaginal. Por el contrario, en vertebrados, una familia de genes de Hh está implicada en el control de asimetría derecha-izquierda, polaridad en el SNC, somitas y extremidades, organogénesis, condrogénesis y espermatogénesis. Se han identificado tres homólogos de Hh en seres humanos: Sonic hedgehog (SHH), Indian hedgehog (IHH) y Desert hedgehog (DHH). La cascada de señalización de Hh se inicia por la unión de Hh a las proteínas Patched 1 (PTCH1 en seres humanos) en la célula diana. En ausencia del ligando de Hh, PTCH1 reprime la actividad de Smoothened (SMO en seres humanos, Smo en ratón y smo en *Drosophila*), una proteína similar a receptor acoplado a proteína G (GPCR), presumiblemente, impidiendo su ubicación en la superficie celular. La señalización de Hh de mamíferos requiere la presencia de cilios no móviles a los que SMO y otros componentes posteriores de la ruta necesitan transitar con el fin de lograr la activación de factores de transcripción de GLI, los ortólogos cubis interruptus (Ci). Las formas activadora y represora de Ci en mamíferos están representadas por tres proteínas de dedos de zinc separadas, funcionando GLI1 y GLI2 principalmente como activadores y GLI3 como represor. Para revisión, véase Rubin L.L. *et al.* (2006) *Nature Reviews*, vol 5, 1026-1033. El mecanismo mediante el cual esta cascada de señalización regula la proliferación implica la activación de ciclinas y cinasas dependientes de ciclina. El control de la diferenciación puede producirse mediante la producción de otras proteínas secretadas, incluyendo factores neurotróficos y angiogénicos.

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

En los últimos años se ha establecido que la activación aberrante de la ruta de señalización de Hh puede conducir a cáncer. El síndrome de Gorlin (GS), o síndrome de carcinoma nevoide de células basales, es una enfermedad genética dominante autosómica que se caracteriza por el desarrollo de anomalías y predisposición a tumores. Prácticamente todos los individuos con Síndrome de Gorlin desarrollan carcinomas de células basales (BCC), habitualmente en múltiples sitios y también están predispuestos a otros tipos de cáncer, especialmente meduloblastoma, un tumor de células progenitoras de neuronas granulares del cerebelo, rhabdomyosarcoma, un tumor muscular, así como fibromas y sarcomas de ovario. Borzillo, G. *et al.* (2005) *Curr. Topics in Med. Chem.* 5: 147-157.

El BCC es el cáncer humano más común, suponiendo aproximadamente el 70% de los cánceres de piel humanos, y representando al menos un tercio de todos los cánceres diagnosticados en EE.UU. cada año. Más del 99% de los casos de BCC surgen esporádicamente en la población, surgiendo sólo el 0,5% de casos en individuos con GS. BCC rara vez metastatiza, pero puede ser agresivo a nivel local y recurrente. Mutaciones inactivantes en PTCH1 aparecen lo más comúnmente en estos tumores. Un subconjunto de BCC está dirigido mediante mutaciones en SMO, y estas mutaciones activan la ruta generando proteínas con sensibilidad disminuida por supresión de PTCH1.

El Meduloblastoma (MB) es un tumor cerebral que se forma en el cerebelo de niños y adultos jóvenes, y puede ser el resultado final de defectos en la organogénesis del cerebelo. MB, además de BCC, tiene una implicación bien conocida de la ruta de Hh. El desenlace de este cáncer es casi invariablemente negativo. La cirugía con radiación o quimioterapia posterior aumenta la supervivencia hasta más del 50%, pero existe grave morbilidad asociada al tratamiento, incluyendo retraso mental. Se han sometido a prueba antagonistas de la ruta de Hh en cultivo celular y

modelos de ratón de meduloblastoma. Se ha demostrado que una nueva clase de antagonistas de Hh que se unen a SMO son muy potentes. Berman C. M. *et al.* (2002) *Science* 297: 1559-1561.

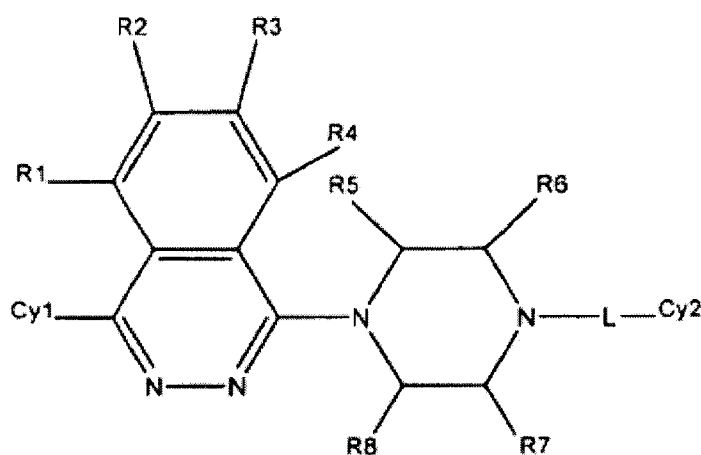
Se ha implicado la ruta de Hh en muchos otros tipos de cáncer, incluyendo cáncer de páncreas, otros tumores del tracto gastrointestinal (GI) y cáncer de próstata. La expresión anómala de SHH, PTCH1 y SMO se ha mostrado temprana en la formación de tumores de páncreas humanos. Thayer, S. P. *et al.* (2003) *Nature* 425: 313-317. Se encontró que varias líneas celulares de cáncer de páncreas eran positivas para PTCH1 y SMO y el crecimiento se inhibía *in vitro* mediante ciclopamina, sugiriendo un bucle autocrino activo a través del cual las células tumorales tanto producían como respondían al ligando de Hh. Además, el tratamiento sistémico con ciclopamina ralentizó el crecimiento de tumores formados cuando estas líneas celulares se implantan en ratones inmunocomprometidos. Se realizaron observaciones similares para tumores de páncreas y otros tumores GI. Berman, D. M. *et al.* (2003) *Nature* 425: 846-851. También se proporcionaron datos similares para cáncer de próstata, incluyendo sobreexpresión de SHH en biopsias de tumor, especialmente en tumores de alta agresividad en la escala de Gleason, y efectos inhibitorios *in vitro* e *in vivo* de ciclopamina sobre el crecimiento de líneas celulares de cáncer de próstata. La ruta de Hh se implicó además en metástasis de tumor de próstata, puesto que la capacidad de células AT6.3 para metastatizar al pulmón estaba completamente derogada por ciclopamina, y AT2.1, un clon que rara vez metastatiza, podría inducirse para metastatizar mediante sobreexpresión de GLII, de manera sensible a la ciclopamina.

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

El documento WO 2005/033288 da a conocer compuestos aromáticos para inhibir la activación de rutas de señalización, tal como la ruta hedgehog, por ejemplo para inhibir estados de crecimiento aberrante que resultan de fenotipos tales como pérdida de función de *ptc*, ganancia de función de *hedgehog* o ganancia de función de *smoothened*.

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

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

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

Cy¹ es un sistema de anillos parcial o completamente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, y en el que cada anillo del sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -R^cOC(=O)NR^aR^b, -R^cOH, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)RC, -NR^aC(=O)R^c,

$-NR^aS(=O)_mR^c$, $-S(=O)_mNR^aR^b$ y $S(=O)_mR^c$;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, nitro, $-OR^c$, $-NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$, $-S(=O)_mNR^aR^b$ y $S(=O)_mR^c$;

5 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , oxo, $-C(=O)OR^a$, $-R^cOH$, $-OR^c$, $-NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$, $-S(=O)_mNR^aR^b$ y $S(=O)_mR^c$, siempre que al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 y R^8 no sea H;

R^a , R^b y R^c se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{1-8} , alquino C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , heterociclilo, arilo y heteroarilo;

10 m es 1 ó 2;

L es $-C(=O)-$, $-S(=O)_m-$ o $-CH_2-$;

15 Cy^2 es un sistema de anillos parcial o completamente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros, incluyendo el sistema de anillos formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos, y en el que el sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alqueno C_{1-8} , alquino C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $-C(=O)OR^c$, $-R^cOH$, $-OR^c$, $-NR^aR^b$, $NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$, $-S(=O)_mNR^aR^b$ y $S(=O)_mR^c$,

en los que el término "alquilo" indica un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, o cíclico que tiene C_1 - C_8 átomos de carbono,

20 el término "alqueno" indica un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene C_2 - C_8 átomos de carbono y al menos un doble enlace,

el término "heteroátomo" indica un oxígeno, nitrógeno, azufre o silicio,

el término "arilo" indica un sistema de anillos hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros,

25 el término "heteroarilo" indica un anillo de heterociclo aromático de 5 a 14 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que contiene al menos un átomo de carbono incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos,

30 el término "heterociclilo" indica un sistema de anillos de 3 a 14 miembros, que está o bien saturado, insaturado o bien es aromático y que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, y en los que los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos pueden abarcar el heterociclo o heteroarilo condensado con un anillo de benceno.

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

40 En un aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en usos médicos de tratamiento de cáncer, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita. En un aspecto, cáncer puede ser cáncer de páncreas. En otro aspecto, cáncer puede ser carcinoma de células basales, meduloblastoma, síndrome de Gorlin, cáncer de próstata o de pulmón. La invención proporciona además compuestos para su uso en usos médicos para tratar cáncer que comprenden además administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos y agentes de tipo interferón.

45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en usos médicos de tratamiento de angiogénesis en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita. En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en usos médicos de reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesita.

50 En un aspecto, el sujeto puede ser humano.

La figura 1 demuestra que el crecimiento de un tumor de páncreas primario se reduce en ratones tratados con compuesto en comparación con ratones tratados con vehículo.

La figura 2 ilustra la comparación de volumen de tumores de páncreas primarios que han crecido en compuesto frente a ratones tratados con vehículo.

Definiciones

- 5 “Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir, provocar que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto que puede estar o ha estado expuesto a la enfermedad o el estado que pueden provocar la enfermedad, o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o cualquiera de sus síntomas clínicos, o (3) mitigar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o cualquiera de sus síntomas clínicos.
- 10 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” es la cantidad del compuesto de la invención que logrará la meta de prevención del trastorno o mejora de la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia. La mejora de la gravedad del trastorno incluye la inversión de la enfermedad, así como ralentizar la progresión de la enfermedad.
- 15 Tal como se usa en el presente documento, “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular desregulado. Los ejemplos de cáncer incluyen pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, meduloblastoma y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término “cáncer” tal como se usa en el presente documento no se limita a ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los compuestos para su uso en usos médicos de la invención serán particularmente
- 20 eficaces para cánceres que se encuentra que están acompañados por señalización aberrante en la ruta de Hh.
- A menos que se especifique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a términos encontrados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:
- El término “H” indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.
- 25 El término “alquilo” por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, o cíclico que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C₁-C₈ indica de uno a ocho carbonos). Por ejemplo, se pretende que alquilo C₁-C₈ incluya, pero no se limite a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilmetilo y neohexilo.
- 30 El término “alqueno” tal como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y al menos un doble enlace. Los ejemplos de un grupo alqueno C₂-C₈ incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno, e iso-octeno.
- 35 El término “alqueno” se refiere a un grupo alquilo divalente (por ejemplo, un grupo alquilo unido a otros dos restos, normalmente como grupo de unión). Los ejemplos de un alqueno (C₁-C₈) incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, así como versiones ramificadas de los mismos. El término “alqueno” se refiere a un grupo alqueno divalente (por ejemplo, un grupo alqueno unido a otros dos restos, normalmente como grupo de unión). Los ejemplos de un grupo alqueno C₂-C₈ incluyen -CH=CH-, -CH₂CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂-, así como versiones ramificadas de los mismos.
- 40 Un “alquilo inferior” “alqueno inferior” o “alqueno inferior” es un grupo alquilo o alqueno de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.
- 45 Se pretende que el término “heteroátomo” incluya oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).
- El término “heteroalquilo,” por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena lineal o ramificada estable, o radical hidrocarbonado cíclico, o combinaciones de los mismos, que consisten en el número indicado de átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en los que los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo(s) O, N y S pueden ubicarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede ubicarse en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃.
- 50 Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Además también se incluyen en el término “heteroalquilo” los radicales descritos en más detalle a continuación como

“heteroalquileo” y “heterocicloalquilo.”

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

Los términos “heterocicloalquilo” y “heterocicloalquileo” tal como se usa en el presente documento, se refieren a versiones cíclicas de heteroalquilo y heteroalquileo tal como se describieron anteriormente. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperainilo y tritanilo. Los ejemplos de heterocicloalquileo incluyen pirrolinilo, imidazolinilo y 2H-piranilo.

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

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

Se pretende que los términos “arilalquilo” y “heteroarilalquilo” incluyan los radicales en los que un grupo arilo o heteroarilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) o un grupo heteroalquilo (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares). Se pretende que “heteroarilalquilo” incluya los radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo.

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

El término “alcoxi” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, un grupo alcoxilo incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-sec-butilo, -O-terc-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo y -O-neohexilo. El término “alcoxialquilo” se refiere a un grupo alcoxilo que acompaña a un radical alquilo. El término “ariloxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -O-arilo. El término “alcoxiarilo” se refiere a un grupo alcoxilo unido a un radical arilo.

El término “amino” se refiere a una funcionalidad química -NR'R", en la que R' y R' son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

El término “aminoalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (normalmente de uno a ocho átomos de carbono) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₈ están sustituidos por una amina. Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, t-butilaminometilo, isopropilaminometilo y similares. El término “alquilamino” se refiere a un grupo amino en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un grupo alquilo. De manera similar, el término “dialquilamino” se refiere a un grupo amino que tiene dos grupos alquilo unidos que pueden ser iguales o diferentes.

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

5 El término "haloalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ están sustituidos con un átomo de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo. Por tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila entre dos y (2m'+1) átomos de halógeno, en los que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo). El término "perhaloalquilo" significa, a menos que se indique lo contrario, alquilo sustituido con (2m'+1) átomos de halógeno, en los que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, se pretende que el término "perhaloalquilo (C₁-C₄)", incluya trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

10 El término "sulfonilo", ya se use solo o con otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales -SO₂- divalentes.

Los términos "carboxi" o "carboxilo", ya se usen solos o con otros términos, tales como "carboxialquilo", indican -CO₂H.

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

El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de fórmula -C(=O)NH₂.

20 El término "protegido" con respecto a grupos hidroxilo, grupos amina, grupos carboxilo y grupos sulfhidrilo se refiere a formas de estas funcionalidades que están protegidas de reacciones indeseables con un grupo protector conocido por los expertos en la técnica tal como los expuestos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3^a edición, 1999) que pueden añadirse o eliminarse usando los procedimientos expuestos en él. Los ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, éteres de sililo tales como los obtenidos por la reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero sin limitarse a, t-butildimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, trisopropilclorosilano, trietilclorosilano; metilo sustituido y éteres de etilo tales como, pero sin limitarse a metoximetil éter, metiltiometil éter, benciloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropirranil éteres, 1-etoxietil éter, alil éter, bencil éter; ésteres tales como, pero sin limitarse a, benzoilformato, formato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Los ejemplos de grupos amina protegida incluyen, pero no se limitan a, amidas tales como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida y benzamida; imidas, tales como ftalimida y ditiosuccinimida; y otras. Los ejemplos de grupos sulfhidrilo protegido incluyen, pero no se limitan a, tioéteres tales como S-bencil tioéter y S-4-picolil tioéter; derivados de S-metilo sustituido tales como acetales de hemitio, ditio y aminotio; y otros.

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

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

40 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

55 "Farmacéuticamente aceptable" indica cualquier sal o éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras la administración a un paciente pueda proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o residuo del mismo.

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

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

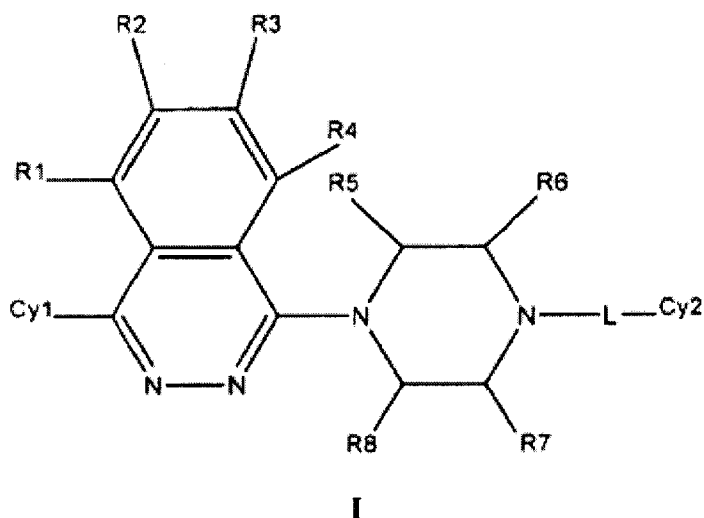
Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que se abarquen dentro del alcance de la invención. Determinados compuestos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

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

Debe observarse que si existen discrepancias entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, controla la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, debe interpretarse que la estructura o porción de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

40 II. Compuestos que modulan receptor Smoothened y composiciones farmacéuticas que los comprenden, administración y dosificación

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según la reivindicación 1, en la que:

Cy¹ es un sistema de anillos parcial o completamente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo el sistema de anillos formado por átomos de carbono opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, y en el que cada anillo del sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -R^cOC(=O)NR^aR^b, -R^cOH, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -C(=O)OR^a, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c, siempre que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ no sea H;

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

m es 1 ó 2;

L es -C(=O)-, -S(=O)_m- o -CH₂-;

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

En un aspecto, Cy¹ puede ser arilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes. En otro aspecto, Cy¹ puede ser cicloalquilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes. En un aspecto adicional, Cy¹ puede ser heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes. En otro aspecto, Cy¹ puede ser fenilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes. Además, por ejemplo, Cy¹ puede ser naftilo, furanilo, benzopuranilo, tienilo, imidazolilo, triazolilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, indolinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirazonilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo, piperadinilo, piridazinilo, ftalazinilo, azetidino, quinolinilo, quinazolinilo, dihidroquinolinilo, isoquinolinilo o cinolinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes. Los sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, ciano, hidroxilo y halógeno.

En un aspecto, R¹, R², R³ y R⁴ pueden seleccionarse cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆ y halógeno. Por ejemplo, R¹, R², R³ y R⁴ pueden seleccionarse cada uno independientemente de H y alquilo C₁₋₆. En un aspecto, R¹, R², R³ y R⁴ puede ser cada uno H. En otro aspecto, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ pueden

5 seleccionarse cada uno independientemente de H, y haloalquilo C₁₋₆, siempre que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ no sea H. Por ejemplo, R⁵, R⁶, R⁷ puede ser cada uno H y R⁸ es alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R⁸ puede ser metilo. En otra realización, R⁵ y R⁷ puede ser cada uno H y R⁶ y R⁸ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆. En un ejemplo, R⁶ y R⁸ puede ser cada uno metilo. En un aspecto adicional, R⁵, R⁶ y R⁸ puede ser cada uno H y R⁷ es alquilo C₁₋₆. En otro ejemplo, R⁵, R⁶ y R⁸ puede ser cada uno H y R⁷ puede ser alquilo C₁₋₆. En un ejemplo adicional, R⁶, R⁷ y R⁸ puede ser cada uno H y R⁵ puede ser alquilo C₁₋₆. En otro ejemplo, R⁵ y R⁷ puede ser cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ y R⁶ y R⁸ puede ser cada uno H.

La invención proporciona compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que L puede ser -C(=O)-. En otro aspecto, L puede ser -S(=O)₂-. En un aspecto adicional, L puede ser -CH₂-.

10 La invención proporciona además compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Cy² puede ser cicloalquilo o heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes. En un aspecto, cicloalquilo puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes. En un aspecto, Cy² puede ser arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes. Los sustituyentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo y oxo.

La invención proporciona además compuestos de fórmula I seleccionados de:

- (2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)-(tiofen-2-il)-metanona,
- 20 (2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
fenil(5-(4-fenil-ftalazin-1-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]-heptan-2-il)-metanona,
(3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
(2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona,
(4-(4-(4-clorofenil)-ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
- 25 (2-metil-4-(4-p-tolil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
4-(4-(3,4-diclorofenil)-ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona,
(3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona,
2,6-dimetil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona,
(2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(piridin-3-il)metanona,
- 30 (2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(piridin-4-il)metanona,
(2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(tiazol-2-il)metanona,
ciclopentil(3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)metanona,
ciclopropil(3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)metanona,
ciclohexil(3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)metanona,
- 35 2-metil-4-(4-(piridin-2-il)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
3-metil-4-(4-(piridin-2-il)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
(3-metil-4-(4-p-tolil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona,
(4-(4-(4-clorofenil)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona,
(4-(4-(4-terc-butilfenil)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona,
- 40 (3-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona,
(4-(4-(4-isopropilfenil)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona,
4-(4-(benzofuran-2-il)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona,
4-(4-(benzofuran-2-il)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona,

- (2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 2,5-dimetil-4-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 5 (2-metil-4-(4-(4-vinilfenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 10 4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 1-bencil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-2-ona,
 15 (4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzoato de metilo,
 (4-(4-(4-(dimetilamino)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 1-benzoil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-2-carboxilato de metilo,
 2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 20 4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo,
 (4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (3-metil-4-(4-(4-morfolinofenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-(4-hidroxifenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 ciclohexil(4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)metanona,
 25 (3-metil-4-(7-nitro-4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (3-metil-4-(6-nitro-4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 ciclohexil(4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)metanona,
 (4-(7-fluoro-4-fenilftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(6-fluoro-4-fenilftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 30 (4-(6-fluoro-4-fenilftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-ciclopropilftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2-metil-4-(4-(piridin-4-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (3-metil-4-(4-(piridin-4-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 35 (4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,

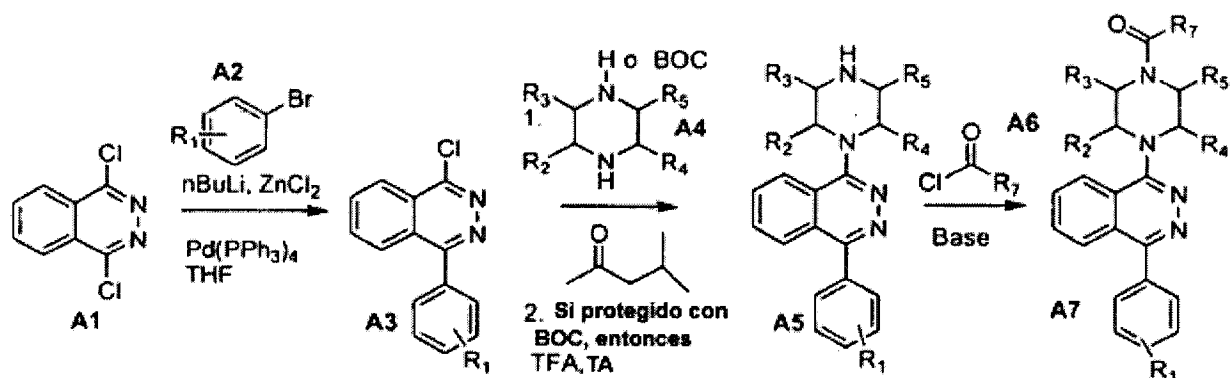
- (2,2-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzocitrilo,
 (3-metil-4-(4-morfolinoftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 1-(3-metil-4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)-4-fenilftalazina,
 5 1-(2-metil-4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)-4-fenilftalazina,
 4-(2-metil-1-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-4-carbonil)ciclohexanona,
 3-(2-metil-1-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-4-carbonil)ciclohexanona,
 4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzamida,
 4-(4-(4-(ciclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzocitrilo,
 10 2-metil-4-(4-(piridin-3-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 3-metil-4-(4-(piridin-3-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-benzoil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzocitrilo,
 4-(4-(4-benzoil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzocitrilo,
 4-(4-(1H-imidazol-1-il)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 15 4-(4-(1H-pirazol-1-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(1H-indol-1-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(1H-pirrol-1-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 carbamato de (4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)fenil)metilo,
 carbamato de (4-(4-(4-(ciclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)fenil)metilo,
 20 3-metil-4-(4-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona, y
 4-(4-(4-(2-hidroxietil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

A. Preparación de Compuestos

La presente invención comprende procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I.

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

- 30 Determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente mediante un procedimiento general explicado brevemente en el método A.

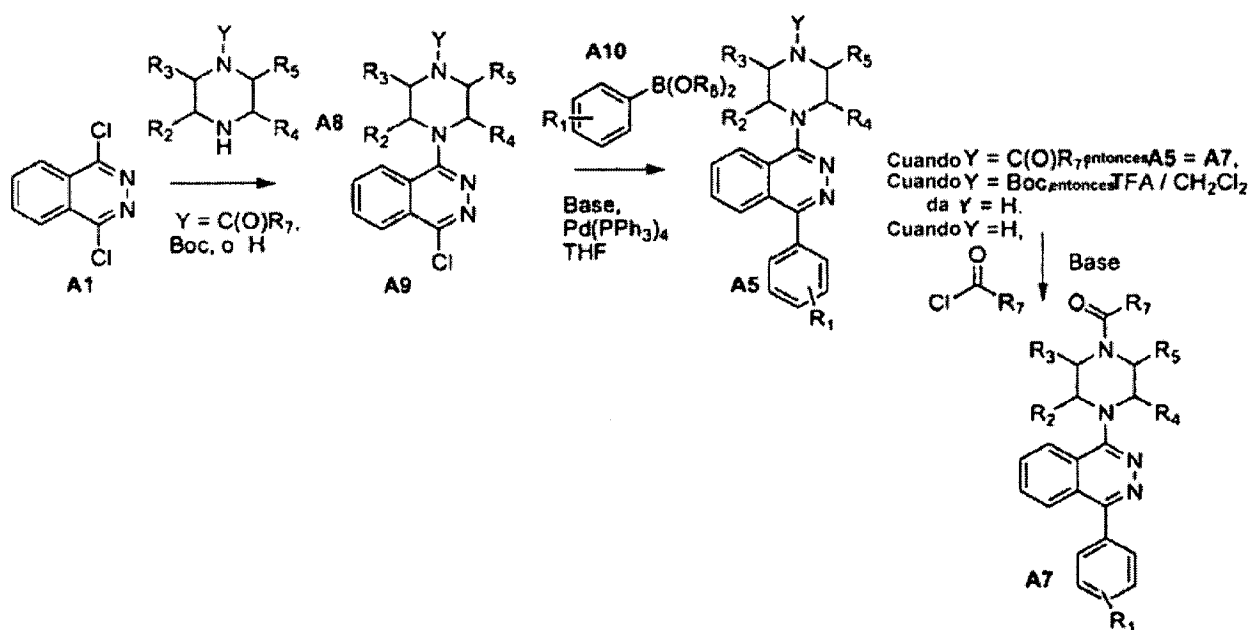


Método A: Se añadió bromuro de arilo A2 a tetrahidrofurano (THF) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió gota a gota disolución de H-BuLi (1,6 eq.) con agitación. Tras 30 min, se añadió disolución de ZnCl_2 (1,6 eq.) y se calentó la disolución hasta temperatura ambiente y se envejeció durante 30 min. Por separado, se preparó una suspensión espesa de 1,4-dicloroftalazina (A1), 1 eq., y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 eq.) en THF y entonces se transfirió a la mezcla de reacción. Se permitió que se agitara la mezcla de reacción durante 12-24 h y entonces se extinguió mediante adición de disolución saturada de NaHCO_3 . Se filtró la mezcla bifásica a través de un adyuvante de filtración tal como Celite®, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 , y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna dio 1-cloro-4-arylftalazina (A3). Si es necesario, puede purificarse adicionalmente el producto mediante recristalización en isopropanol.

A una disolución de 1-cloro-4-arylftalazina (A3) en 4-metil-pentan-2-ona (metil isobutil cetona, MIBK) se le añadieron 6 equivalentes de piperazina A4. Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío, y se redisolvió el residuo en CH_2Cl_2 . Se lavó la disolución de diclorometano con una mezcla 1:1 de H_2O : disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , y entonces disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Si la piperazina estaba protegida con BOC, la desprotección con ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano en diclorometano sirve para eliminar el grupo protector. La 1-aryl-4-(piperazin-1-il)ftalazina (A5) así obtenida se usa generalmente sin purificación adicional. La purificación adicional mediante cromatografía en columna proporciona normalmente 1-aryl-4-(piperazin-1-il)ftalazina (A5) con una pureza del 95%.

A una disolución que contiene una base (normalmente trietilamina, 2,0 eq.) y 1-aryl-4-(piperazin-1-il)ftalazina (A5) (1 eq.) en CH_2Cl_2 se le añadió un cloruro de ácido A6 (1,2 eq.). Tras 1 h, se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 , agua y disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó A7 puro.

Determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente mediante un procedimiento general explicado brevemente en el método B.

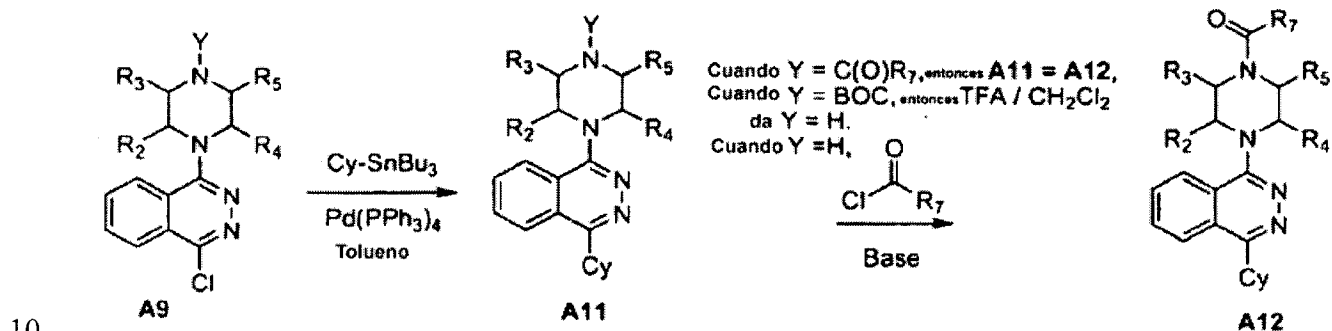


Método B: Se añadió dicloroftalazina A1 (1 eq.) a un recipiente de reacción que contenía 2-4 equivalentes de piperazina A8 (en la que $Y = \text{H}$, Boc, o $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$). La reacción puede ejecutarse de manera pura, o en presencia de un disolvente adecuado tal como DMF, NMP, MEK o MIBK. Se agitó la reacción a una temperatura de entre 20 y 150°C hasta que se determinó compleción significativa mediante CCF o CL/EM. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en diclorometano y se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 y disolución saturada de NaCl . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó A9.

A un matraz de fondo redondo que contenía A9 se le añadieron 0,05 equivalentes de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,5 equivalentes de un ácido borónico ($\text{R}_8 = \text{H}$) o éster de ácido borónico ($\text{R}_8 = \text{alquilo}$) A10, y 2 equivalentes de una base tal como Na_2CO_3 o K_3PO_4 . Se purgó el recipiente con una atmósfera inerte. Se diluyó la reacción con 10 partes de tolueno y 1 parte de agua para proporcionar una concentración de reacción de $\sim 0,1$ M. Se calentó la reacción hasta 100°C hasta

5 la compleción de la reacción tal como se determinó mediante CCF o CL/EM. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 y disolución saturada de NaCl . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó A5. Cuando $Y = \text{C(O)R}_7$, A5 = producto final A7. Cuando el compuesto A5 tiene $Y = \text{Boc}$, la desprotección hasta $Y = \text{H}$ se logra mediante tratamiento con TFA en diclorometano, seguido por extinción en disolución saturada de NaHCO_3 y extracción con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar A5, $Y = \text{H}$. Se transformó el compuesto A5 en A7 tal como se describe en el método A.

Algunos compuestos de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento general explicado brevemente en el método C.



10

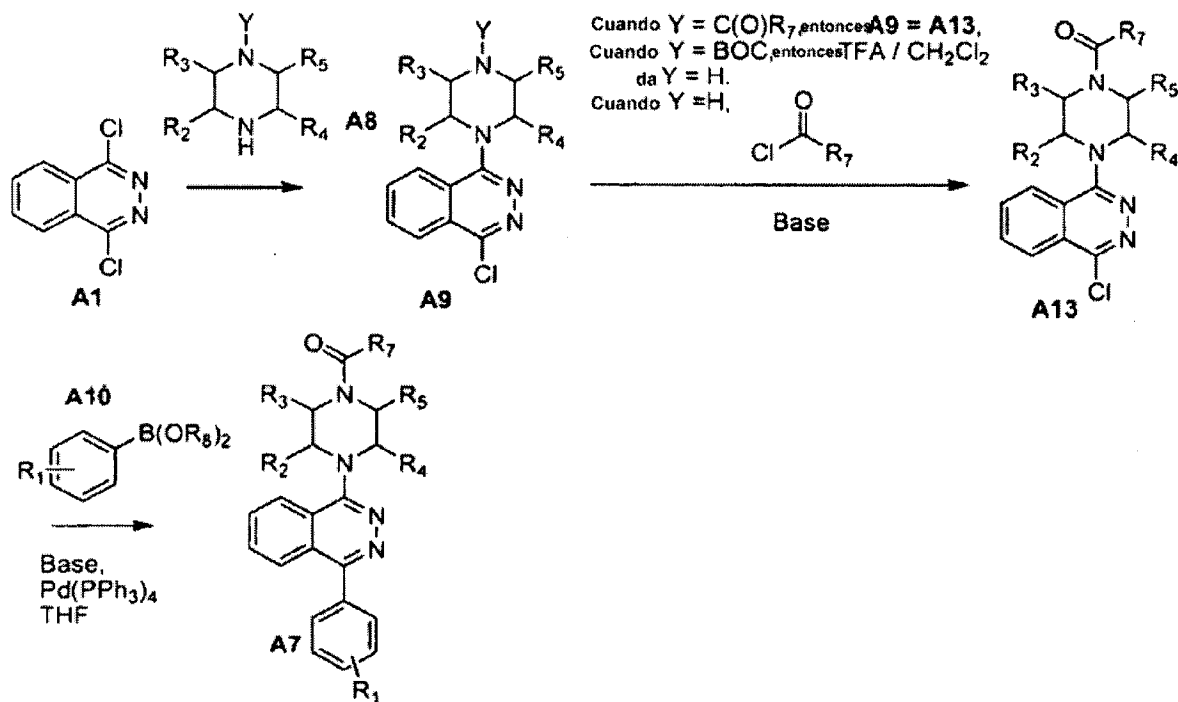
15 Método C: Se añadió el compuesto A9 a un recipiente de reacción junto con Cy-SnBu_3 (1,5 eq.) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,05 eq.). Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno y se añadió tolueno. Se calentó la reacción hasta 100°C durante un periodo de 12-24 horas o hasta que se juzgó que estaba completa mediante análisis de CCF o CL/EM. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó con KF acuoso saturado durante 1 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 (3 X 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó A11. Cuando $Y = \text{C(O)R}_7$, A11 = producto final A12. Cuando el compuesto A11 tiene $Y = \text{Boc}$, la desprotección hasta $Y = \text{H}$ se logra mediante tratamiento con TFA en diclorometano, seguido por extinción en disolución saturada de NaHCO_3 y extracción con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar A11, $Y = \text{H}$.

20

25 Se disolvió el compuesto A11 ($Y = \text{H}$) en diclorometano. Se siguió la adición de una base adecuada (normalmente trietilamina, 2 equivalentes) por la adición de un cloruro de ácido ($\text{R}_7\text{C(O)Cl}$). Se agitó la reacción hasta que se juzgó que estaba completa mediante análisis de CCF o CL/EM. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 y disolución saturada de NaCl . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (normalmente acetato de etilo: hexanos 70:30) proporcionó A12.

25

Determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente mediante un procedimiento general explicado brevemente en el método D.

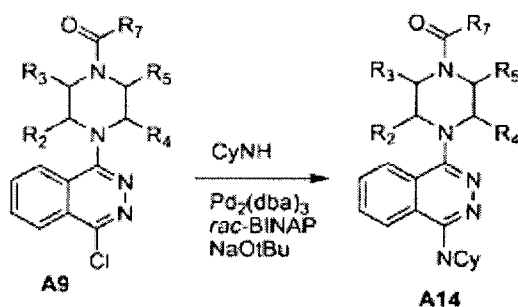


Método D: se obtuvo la piperazinilftalazina A9 tal como se describe en el método B anterior. Si el grupo Y de A9 era una amida C(O)R₇, no era necesaria ninguna reacción de acilación para generar A13. Si el compuesto A9 tiene Y = Boc, la desprotección hasta Y = H se logra mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano, seguido por extinción en disolución saturada de NaHCO₃ y extracción con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar A9, Y = H.

Se disolvió la amina A9 (Y = H) en diclorometano. Se siguió la adición de una base adecuada (normalmente trietilamina, 2 equivalentes) por la adición de un cloruro de ácido (R₇C(O)Cl, 1-2 equivalentes). Se agitó la reacción hasta que se juzgó que estaba completa mediante análisis de CCF o CL/EM. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó A13.

A un matraz de fondo redondo que contenía A13 se le añadieron 0,05 equivalentes de Pd(PPh₃)₄, 1,5 equivalentes de un ácido borónico (R₈ = H) o éster de ácido borónico (R₈ = alquilo) A10, y 2 equivalentes de una base tal como Na₂CO₃ o K₃PO₄. Se purgó el recipiente con una atmósfera inerte. Se diluyó la reacción con 10 partes de tolueno y 1 parte de agua para proporcionar una concentración de reacción de ~0,1 M. Se calentó la reacción hasta 100°C hasta la compleción de la reacción tal como se determinó mediante CCF o CL/EM. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó A7.

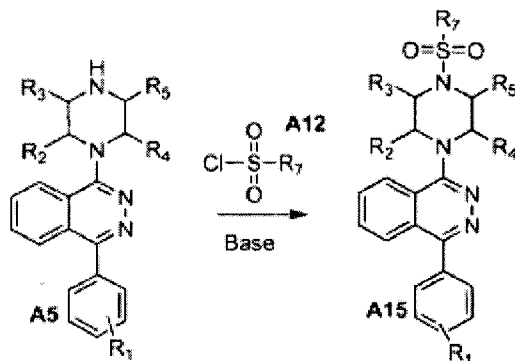
Determinados compuestos de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento general explicado brevemente en el método E.



Método E: a un vial de reacción se le añadió A9, t-butoxido de sodio (1,4 eq.), rac-BINAP (0,04 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,02 eq.) y una amina secundaria cíclica (CyNH, 4 eq.). Se purgó el recipiente de reacción con argón y se calentó hasta 80°C durante 16h, tiempo tras el que se llevó la reacción a diclorometano, y se cargó directamente sobre gel

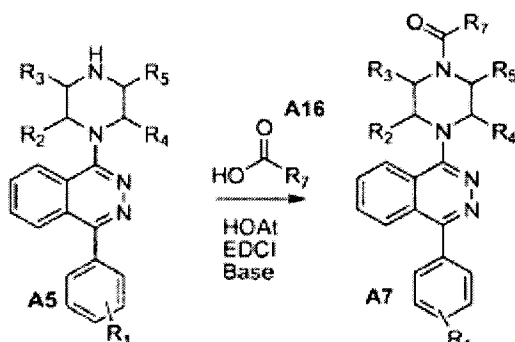
de sílice. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el producto deseado A14.

Algunos compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente mediante un procedimiento general explicado brevemente en el método F.



5 Método F: se disolvió el compuesto A5 (obtenido mediante el método general A o B) en DMF y se añadió una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina. Se añadió cloruro de sulfonilo A12 y se agitó la reacción a ta durante 18 horas o hasta que se juzgó que estaba completa mediante análisis de CCF o CL/EM. Se llevó la reacción a acetato de etilo, se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y entonces cloruro de sodio saturado. Se secaron los compuestos orgánicos (MgSO₄) y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó sulfonamida A15.

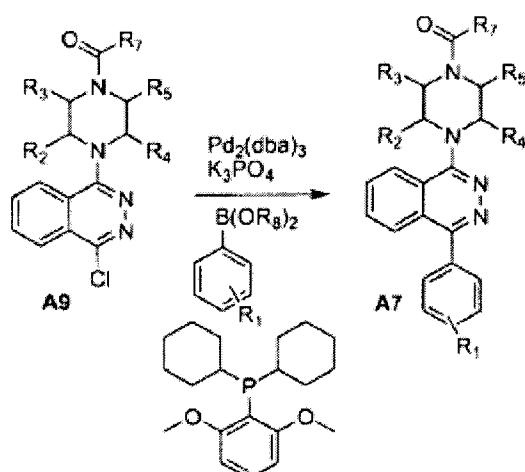
10 Algunos compuestos de la invención también pueden prepararse mediante un procedimiento general explicado brevemente en el método G.



15 Método G: se disolvieron el compuesto A5 (obtenido mediante el método general A o B), ácido carboxílico A16, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (HOAT), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (EDCI) y bicarbonato de sodio en DMF, se agitaron a ta durante 22 horas o hasta que se juzgó que estaba completa mediante CCF o CL/EM. Se llevó la reacción a acetato de etilo, se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y entonces cloruro de sodio saturado. Se secaron los compuestos orgánicos (MgSO₄) y se evaporaron.

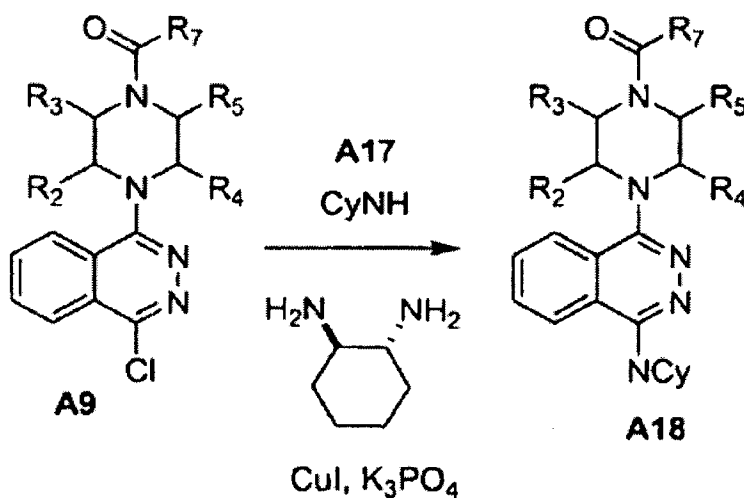
La cromatografía sobre gel de sílice dio A7.

20 Otros compuestos de la invención también pueden prepararse mediante un procedimiento general explicado brevemente en el método H:



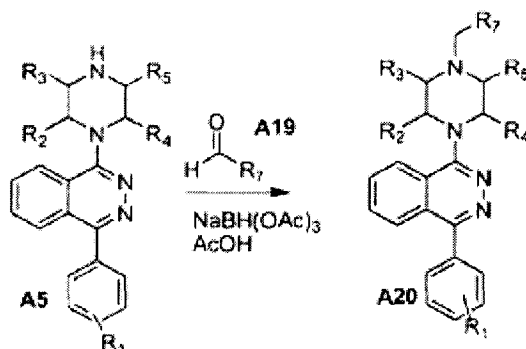
5 Método H: se cargó un tubo de Schlenk con A9, un ácido borónico o éster de ácido borónico, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,01 eq.), dicitclohexil(2,6-dimetoxifenil)fosfina (0,02 eq.) y fosfato de potasio tribásico (2 eq.). Se evacuó el recipiente y se volvió a llenar con argón, entonces se añadió n-butanol previamente desgasificado. Se calentó la reacción a 100°C durante 20 horas o hasta que CCF o CL/EM indicaron que la reacción estaba completa. Tras enfriar, se añadió la reacción a K₂CO₃ acuoso (10%) y se extrajo tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100% dio el producto A7.

10 Algunos compuestos de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento explicado brevemente en el método I:



15 Método I: se cargó un recipiente de reacción con A9, una amina cíclica CyNH (A17)(1,2 eq.), yoduro de cobre (I) (0,05 eq.), fosfato de potasio (2,1 eq.), trans-ciclohexanodiamina (0,1 eq.), y dioxano. Se evacuó el recipiente y se volvió a llenar con argón, entonces se calentó a 110°C durante 22 horas. Tras enfriar, se llevó entonces la reacción a acetato de etilo, se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron los compuestos orgánicos (MgSO₄) y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice dio A18.

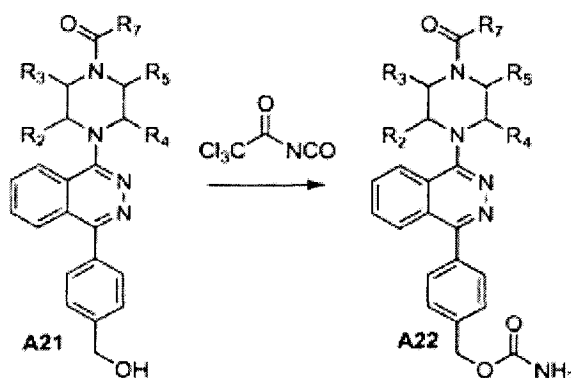
Algunos compuestos de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento explicado brevemente en el método J:



5 Método J: se disolvieron el compuesto A5 (143 mg, 0,492 mmol), un aldehído A19 (1,25 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (1,5eq) y ácido acético (1,2 eq.), en acetonitrilo y se agitaron a ta durante 17 h o hasta que se juzgó que la reacción estaba completa mediante CCF o CL/EM. Se llevó la reacción a acetato de etilo, se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y entonces cloruro de sodio saturado. Se secaron los compuestos orgánicos (MgSO₄) y se evaporaron.

La cromatografía sobre gel de sílice dio A20.

Determinados compuestos de la invención pueden prepararse mediante un procedimiento explicado brevemente en el método K:



10 Método K: se disolvió un alcohol primario que contenía el compuesto A21 en cloroformo. Se añadió isocianato de 2,2,2-tricloroacetilo (1,2 eq.) y se agitó la reacción a ta durante 80 minutos. Se adsorbió la reacción sobre alúmina (Brockmann II) y se eluyó tras 2 horas con metanol al 10% en diclorometano. Se evaporó la disolución resultante. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-45% dio el carbamato primario A22.

15 B. Composiciones farmacéuticas y administración

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

30 Para la administración, los compuestos útiles en esta invención se combinan de manera ordinaria con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábiga, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina, y/o poli(alcohol vinílico) y comprimirse o encapsularse para la administración convencional. Alternativamente, los compuestos útiles en esta invención pueden disolverse en solución salina, agua,

5 polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto, y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir material de retraso en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

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

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

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

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

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

30 Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad de dosificación eficaz" es una cantidad que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista de smoothed cuando se proporciona como dosis individual, en múltiples dosis, o como dosis parcial. Por tanto, una cantidad de dosificación eficaz del antagonista de smoothed de la invención incluye una cantidad menor de, igual a o mayor de una cantidad eficaz del compuesto; por ejemplo, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o alternativamente, una composición farmacéutica multidosis, tal como polvos, líquidos y similares, en la que se administra una cantidad eficaz del compuesto modulador del receptor smoothed administrando una porción de la composición.

35 Alternativamente, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del modulador del receptor smoothed puede administrarse en menos de una cantidad eficaz durante uno o más periodos de tiempo (por ejemplo, una administración de una vez al día, y una administración de dos veces al día), por ejemplo para determinar la dosis eficaz para un sujeto individual, para desensibilizar a un sujeto individual frente a posibles efectos secundarios, para permitir el reajuste de la dosificación eficaz o depleción de uno o más compuestos terapéuticos distintos administrados a un sujeto individual, y/o similares.

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

55 III. Combinaciones

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran

al mismo tiempo o secuencialmente a diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como composición individual.

Se pretende que la expresión "terapia de combinación", en la definición del uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, abarque la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación del fármaco, y también se pretende que abarque la coadministración de estos agentes de manera sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula individual que tiene una razón fijada de estos agentes activos o en cápsulas múltiples, separadas para cada agente.

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

Si se formulan como dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse secuencialmente con agentes contra el cáncer o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no se limita en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes de, o bien simultáneamente con, o bien después de la administración del agente contra el cáncer o citotóxico conocido.

Actualmente, el tratamiento habitual de tumores primarios consiste en la extirpación quirúrgica seguida por o bien radioterapia o quimioterapia administrada por vía i.v. El régimen de quimioterapia típico consiste en o bien agentes alquilantes del ADN, agentes que se intercalan en el ADN, inhibidores de CDK o bien venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis tolerada máxima y por tanto las toxicidades que limitan la dosis incluyen normalmente, náusea, vómitos, diarrea, pérdida de cabellos, neutropenia y similares.

Existen una gran cantidad de agentes antineoplásicos disponibles en el uso comercial, en la evaluación clínica y en el desarrollo preclínico, que se seleccionan para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia de fármacos de combinación. Tales agentes antineoplásicos se encuentran en diversas categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes misceláneos.

Una primera familia de agentes antineoplásicos, que puede usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidor de timidilato sintasa. Agentes antineoplásicos antimetabolito adecuados pueden seleccionarse de, pero sin limitarse al grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sodio, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentitosina, fosfato-estearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropilpirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprima, metotrexato, MZPES de Wellcome, norspermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexima, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de tirosina cinasa, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados pueden seleccionarse de, pero sin limitarse al grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestrabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoín-139, Chinoín-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(My)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, ITI E09, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato de sodio de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoín, hepsulfame, ifosfamida, ioproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados pueden seleccionarse de, pero sin limitarse al grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-

fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-Alb, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia de agentes antineoplásicos misceláneos, que incluyen agentes que interactúan con la tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de, pero sin limitarse al grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, Angiostat, ankinomicina, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benflurona, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boron-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAP de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemex, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clafenur, claviridena, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, Curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolán NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxurea, ICRF-187 de BTG, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucorregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI-136 de Molecular Generics, minactivina, mitonafida, mopidamol de mitouquidona, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-acetiladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán, topostina, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, Ukrain, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanóidos y YM-534 de Yamanouchi.

Alternativamente, también pueden usarse los presentes compuestos en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemannan, aclarubicina, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleukina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileukina difitox, deslorelinea, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación de gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleukina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguzona, mitolactol, mitoxantrona,

molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimuladora de la eritropoyesis novedosa, octreotida NSC 631570, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato de sodio de pentosán, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal de conejo anti-timocitos, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, RII retinamida, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermin, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporquina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yoduro 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, estimalámero de zinostatina, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SDO1 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmundación gástrica 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetán, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleukina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, Acm CA 125 (Biomira), Acm contra el cáncer (Japón Pharmaceutical Development), Acm frente a HER-2 y Fc (Medarex), Acm 105AD7 idiopático (CRC Technology), Acm CEA idiopático (Trilex), Acm LYM-1-yodo 131 (Techniclone), Acm frente a mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafina-gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etil-etipurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (New York University), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisado de melanoma (New York Medical College), vacuna de lisados de células de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital) o valsopodar.

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

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

Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), VECTIBIX™ (panitumumab), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio de cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF soluble o una región de unión a ligando de los mismos) tal como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tal como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores anti-Tie2 cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente a e inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor Scatter), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

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

Agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida. (Merck KGaA,

Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasodio, (Gilead Sciences, EE.UU.); alfastatina, (BioActa, RU); M-PGA, (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortave, (Alcon, EE.UU.); Acm alfa-D148 Acm, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE.UU.); Acm anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidin, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E, (BioActa, RU); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, RU); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspin, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1 120, (Takeda, Japón); FR-1 1 1 142, (Fujisawa, Japón, JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE.UU., EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (University of South Carolina, EE.UU.); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); Amc, alfa5beta3 integrina, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y Medimmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, RU); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE.UU.); rBPI 21 y agente antiangiogénico derivado de BPI, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengtida (pINN), (Merck KGaA, Germany; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); endostatina, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); angiostatina, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, RU); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, RU); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, RU); AZD 2171, (AstraZeneca, RU); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta de factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorrizol, (Yonsei University, Corea del Sur); VEGF-2, basado en genes, vacuna, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5,2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California en San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProX, EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Harvard University, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXiGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, RU); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, RU); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador de plasminógeno de urocinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de HIF-1alfa, (Xenova, RU); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); angiocidina, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, RU); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, RU); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármaco, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); Anginex, (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa, (National Institute on Aging, EE.UU.); SU 1 1248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH 16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Boston Childrens Hospital, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); Acm, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); Acm, alfa5beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de KDR cinasa, (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (South Florida University, EE.UU. y Yale University, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco combretastatina A4, (Arizona State University, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Harvard University, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato, (University of Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Wayne State University, EE.UU.); CV 247, (Ivy Medical, RU); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); Acm, factor de crecimiento del endotelio vascular, (Xenova, RU); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Willex, Alemania); escualamina (pINN), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Emory University, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-caderina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina, (National Institutes of Health, EE.UU.);vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Bet Israel Hospital, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

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

IV. Usos terapéuticos de los compuestos de la invención

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

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

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

25 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades apoyadas por o asociadas con angiogénesis. Estas enfermedades incluyen enfermedad neovascular ocular, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retinolar, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis seca por pterigión, síndrome de Sjogren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por *Mycobacterias*, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes simple, infecciones por *Herpes zoster*, infecciones por protozoos, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, traumatismo, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven Johnson, queratotomía radial penfigoide, rechazo del injerto de córnea, artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación crónica (por ejemplo, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), hemangioma, enfermedad de Osler-Weber-Rendu y telangiectasia hemorrágica hereditaria.

30 Además, la angiogénesis desempeña un papel crítico en cáncer. Un tumor no puede expandirse sin un suministro de sangre para proporcionar nutrientes y eliminar residuos celulares. Los tumores en los que la angiogénesis es importante incluyen tumores sólidos tales como rabdomiomas, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma y osteosarcoma y tumores benignos tales como neuroma acústico, neurofibroma, tracomia y granulomas piogénicos. Se han encontrado factores angiogénicos asociados con varios tumores sólidos. La prevención de la angiogénesis podría detener el crecimiento de estos tumores y el daño resultante al animal debido a la presencia del tumor. La angiogénesis también está asociada con tumores sanguíneos tales como leucemias, cualquiera de las diversas enfermedades neoplásicas agudas o crónicas de la médula ósea en las que se produce la proliferación desmedida de glóbulos blancos, habitualmente acompañada por anemia, coagulación sanguínea alterada, y agrandamiento de los ganglios linfáticos, hígado y bazo. Se cree que la angiogénesis desempeña un papel en las anomalías en la médula ósea que dan lugar a tumores similares a leucemia.

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

40 Los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello de útero, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores

hematopoyéticos de linaje mielóide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentaria, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

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

Además se contempla que el uso de antagonistas de *smoothened* de la presente invención puede dirigirse específicamente a trastornos en los que el tejido y/o las células afectados manifiestan alta activación de la ruta de Hh. La expresión de genes GLI se activa mediante la ruta de señalización de hedgehog, que incluye GLI-1, GLI-2 y GLI-3. La expresión de GLI-1 se correlaciona lo más consistentemente con actividad de señalización de hedgehog a lo largo de una amplia gama de tejidos y trastornos, mientras que GLI-3 un tanto menos. Los genes GLI codifican para factores de transcripción que activan la expresión de muchos genes necesarios para provocar todos los efectos de la señalización de Hh. Sin embargo, el factor de transcripción de GLI-3 también puede actuar como represor de los genes efectores de hedgehog, y por tanto, la expresión de GLI-3 puede provocar una disminución del efecto de la ruta de señalización de hedgehog. Si GLI-3 actúa como activador o represor de la transcripción depende de los acontecimientos postraduccionales, y por tanto se espera que los métodos para detectar la forma activante (frente a la forma represora) de la proteína GLI-3 también serán una medida fiable de la activación de la ruta de hedgehog. Se espera que la expresión de genes GLI-2 proporcione un marcador fiable para la activación de la ruta de Hh. El gen GLI-1 se expresa fuertemente en una amplia gama de cánceres, hiperplasias y pulmones inmaduros, y sirve como marcador para la activación relativa de la ruta de hedgehog. Además, tejidos, tales como pulmón inmaduro, que tienen alta expresión génica de GLI se ven fuertemente afectados por inhibidores de hedgehog. Por consiguiente, se contempla que la detección de la expresión génica de GLI puede usarse como una herramienta predictiva potente para identificar tejidos y trastornos que se beneficiarán particularmente del tratamiento con un antagonista de la ruta de Hh.

En un aspecto, los niveles de expresión de GLI-1 pueden detectarse, o bien mediante detección directa del transcrito o bien mediante detección de niveles o actividad de proteínas. Los transcritos pueden detectarse usando cualquiera de una amplia gama de técnicas que dependen principalmente de la hibridación de sondas con los transcritos de GLI-1 o con ADNc sintetizado a partir de éstos. Las técnicas bien conocidas incluyen transferencia de tipo Northern, PCR de transcriptasa inversa y análisis de micromatrices de niveles de transcrito. Los métodos para detectar niveles de proteína de GLI incluyen inmunotransferencia de tipo Western, inmunoprecipitación, electroforesis en gel de poliácridamida bidimensional (2D SDS-PAGE) (por ejemplo, comparado frente a un patrón en el que se ha determinado la posición de las proteínas de GLI) y espectroscopía de masas. La espectroscopía de masas puede estar acoplada con una serie de etapas de purificación para permitir identificación de alto rendimiento de muchos niveles de proteínas diferentes en una muestra particular. La espectroscopía de masas y 2D SDS-PAGE también pueden usarse para identificar modificaciones postranscripcionales en proteínas incluyendo acontecimientos proteolíticos, ubiquitinación, fosforilación, modificación lipídica etc. La actividad de GLI también puede evaluarse analizando la unión a ADN sustrato o activación de la transcripción *in vitro* de promotores diana. Ensayos de intercambio en gel, ensayos de huella digital de ADN y ensayos de reticulación de ADN-proteína son todos métodos que pueden usarse para evaluar la presencia de una proteína que puede unirse a los sitios de unión a GLI en el ADN. {J Mol Med 1999; 77(6):459-68; Cell 2000 feb. 18; 100(4): 423-34; Development 2000; 127(19):4293-4301}.

En otro aspecto, se miden los niveles de transcrito de GLI y se tratan los tejidos enfermos o con trastorno que muestran niveles de GLI anómalamente altos con un antagonista de hedgehog. Tejido de pulmón prematuro, cánceres de pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, adenocarcinomas bronco-alveolares, carcinomas de células pequeñas), cánceres de mama (por ejemplo, carcinomas ductales inferiores, carcinomas lobulares inferiores, carcinomas tubulares), cánceres de próstata (por ejemplo, adenocarcinomas), adenocarcinomas de páncreas, cánceres gástricos e hiperplasias de próstata benignas muestran niveles de expresión de GLI-1 fuertemente elevados en determinados casos. Por consiguiente, los niveles de expresión de GLI-1 son un dispositivo diagnóstico potente para determinar cuáles de estos tejidos debería tratarse con un antagonista de *smoothened*. Además, existen evidencias correlativas sustanciales de que los cánceres de células uroteliales (por ejemplo, cáncer de vejiga, otros cánceres urogenitales) también tendrán niveles de GLI-1 elevados en determinados casos. Por ejemplo, se conoce que la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 9q22 es común en cánceres de vejiga. El gen *ptc-1* está ubicado en esta posición y la pérdida de función de *ptc-1* es probablemente una causa parcial de hiperproliferación, al igual que en muchos otros tipos de cáncer. Por consiguiente, tales cánceres también mostrarán expresión de GLI alta y serán particularmente sensibles al tratamiento con un antagonista de *smoothened*.

Se anticipa que cualquier grado de sobreexpresión de GLI puede ser útil en la determinación de que un antagonista de *smoothened* será un agente terapéutico eficaz. En un aspecto, GLI debería expresarse a un nivel al menos dos veces más alto del normal.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de transformaciones neoplásicas o hiperplásicas tales como pueden producirse en el sistema nervioso central. Por ejemplo, los antagonistas de smoothened pueden utilizarse para provocar que tales células transformadas se vuelvan o bien posmitóticas o bien apoptóticas. Por tanto los presentes compuestos para su uso en un uso médico pueden usarse como parte de un tratamiento para, por ejemplo, gliomas malignos, meningiomas, meduloblastomas, tumores neuroectodérmicos y ependimomas. En un aspecto, los compuestos para su uso en un uso médico objeto pueden usarse como parte de un régimen de tratamiento para meduloblastoma maligno y otros tumores neuroectodérmicos malignos del SNC primarios.

En otro aspecto, los compuestos para su uso en un uso médico de la invención pueden usarse como parte de un programa de tratamiento para meduloblastoma. Estos tumores también se denominan tumor neuroectodérmico primitivo (PNET). Meduloblastoma, un tumor cerebral primario, es el tumor cerebral más común en niños. Es un tumor neuroectodérmico primitivo que surge en la fosa posterior. Los meduloblastomas suponen aproximadamente el 25% de todos los tumores cerebrales pediátricos.

Histológicamente, son tumores de células redondas pequeñas dispuestas comúnmente en verdaderas rosetas, pero pueden presentar alguna diferenciación en astrocitos, células ependimarias o neuronas. Pueden surgir en otras áreas del encéfalo incluyendo la glándula pineal (pineoblastoma) y el cerebro. Las que surgen en la región supratentorial generalmente se desarrollan peor que sus homólogas. Se conoce que los meduloblastomas/PNET reaparecen en cualquier parte en el SNC tras la resección, e incluso pueden metastatizar en el hueso. La evaluación antes del tratamiento debería incluir por tanto un examen de la médula espinal para excluir la posibilidad de "metástasis en gotas". MRI potenciada con gadolinio ha sustituido en gran medida la mielografía con este fin, y la citología de CSF se obtiene de manera postoperatoria como procedimiento de rutina.

En otros aspectos, los antagonistas de smoothened de la invención pueden usarse como parte del programa de tratamiento para ependimomas. Los ependimomas suponen aproximadamente el 10% de los tumores cerebrales pediátricos en niños. A simple vista, son tumores que surgen del recubrimiento ependimario de los ventrículos y de manera microscópica forman rosetas, canales y rosetas perivasculares. En 51 niños diagnosticados con ependimomas, 3/4 eran histológicamente benignos. Aproximadamente 2/3 surgieron de la región del 4º ventrículo. Un tercio estaba presente en la región supratentorial. La edad de la presentación alcanza el nivel más alto entre el nacimiento y los 4 años. La mediana de la edad es de aproximadamente 5 años. Debido a que tantos niños con esta enfermedad son bebés, a menudo requieren terapia multimodal.

Se ha notificado que Sonic hedgehog regula la proliferación de células mesenquimatosas *in vivo*. Por consiguiente, pueden usarse compuestos para su uso en usos médicos de la presente invención para regular la regeneración de tejido pulmonar, por ejemplo, en el tratamiento de enfisema. También se ha demostrado que Sonic hedgehog se expresa en células de adenocarcinoma y de carcinoma escamoso de pulmón humanas. Fujita *et al.* (1997) *Biochem Biophys Res Commun* 238: 658. La expresión de Sonic hedgehog también se detectó en los tejidos de carcinoma escamoso de pulmón humano, pero no en el tejido de pulmón normal del mismo paciente. También se observó que Sonic hedgehog estimula la incorporación de BrdU en las células de carcinoma y estimula su crecimiento celular, mientras que el anticuerpo anti-Shh inhibió su crecimiento celular. Estos resultados sugieren que Hh, y/o SMO están implicados en el crecimiento celular de tal tejido de pulmón transformado y por tanto indican que los antagonistas de smoothened de la invención pueden usarse como parte de un tratamiento de carcinoma y adenocarcinomas de pulmón, y otros trastornos proliferativos que implican epitelio pulmonar.

BCC es el cáncer humano más común, suponiendo aproximadamente el 70% de los cánceres de piel humanos, y representando al menos un tercio de todos los cánceres diagnosticados en EE.UU. cada año. Más del 99% de los casos de BCC surgen esporádicamente en la población, surgiendo sólo el 0,5% de los casos en individuos con síndrome de Gorlin (GS). BCC rara vez metastatiza, pero puede ser agresivo a nivel local y recurrente. Mutaciones inactivantes en PTCH1 aparecen lo más comúnmente en estos tumores. Un subconjunto de BCC está dirigido mediante mutaciones en SMO, y estas mutaciones activan la ruta generando proteínas con sensibilidad disminuida por supresión de PTCH1. En un aspecto, los métodos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de BCC.

La ruta de Hh se ha implicado en muchos otros tipos de cáncer, incluyendo cáncer de páncreas, otros tumores del tracto gastrointestinal (GI) y cáncer de próstata. La expresión anómala de SHH, PTCH1 y SMO se ha mostrado temprana en la formación de tumores de páncreas humanos. Thayer, S. P. *et al.* (2003) *Nature* 425: 313-317. Se encontró que varias líneas celulares de cáncer de páncreas eran positivas para PTCH1 y SMO y el crecimiento se inhibía *in vitro* mediante ciclopamina, sugiriendo un bucle autocrino activo a través del cual las células tumorales tanto producían como respondían al ligando de Hh. Además, el tratamiento sistémico con ciclopamina ralentizó el crecimiento de tumores formados cuando estas líneas celulares se implantan en ratones desnudos. Se realizaron observaciones similares para tumores de páncreas y otros tumores del GI. Berman, D. M. *et al.* (2003) *Nature* 425: 846-851. Se proporcionaron datos similares para cáncer de próstata, incluyendo sobreexpresión de SHH en biopsias de tumor, especialmente en tumores de alta agresividad en la escala de Gleason, y efectos inhibitorios *in vitro* e *in vivo* de ciclopamina sobre el crecimiento de líneas celulares de cáncer de próstata. La ruta de Hh se implicó además en metástasis de tumor de próstata, como la capacidad de células AT6.3 para metastatizar al pulmón estaba completamente derogada por ciclopamina, y AT2.1, un clon que rara vez metastatiza, podría inducirse para

metastatar mediante sobreexpresión de GLII, de manera insensible a la ciclopamina. Por tanto, los antagonistas de smoothened de la invención pueden usarse para el tratamiento de cánceres de páncreas y próstata.

5 Muchos otros tumores pueden verse afectados, basándose en la evidencia tal como implicación de la ruta de Hh en estos tumores, o expresión detectada de hedgehog o su receptor en estos tejidos durante el desarrollo, por el tratamiento con los compuestos objeto. Tales tumores incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (por ejemplo, meduloblastoma, meningioma, etc.), tumores demostrados en ratones deficientes para PTCH1 (por ejemplo, hemangioma, rdbomiosarcoma, etc.), tumores que resultan de la amplificación de GLI-1 (por ejemplo, glioblastoma, sarcoma, etc.), tumores conectados con TRC8, un homólogo de PTCH1 (por ejemplo, carcinoma renal, carcinoma de tiroides, etc.), tumores relacionados con Ext-1 (por ejemplo, cáncer de hueso, etc.), tumores inducidos por Shh (por ejemplo, cáncer de pulmón, condrosarcomas, etc.), y otros tumores (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer urogenital (por ejemplo, de riñón, vejiga, uréter, próstata, etc.), cáncer de las glándulas suprarrenales, cáncer gastrointestinal (por ejemplo, de estómago, intestino, etc.).

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

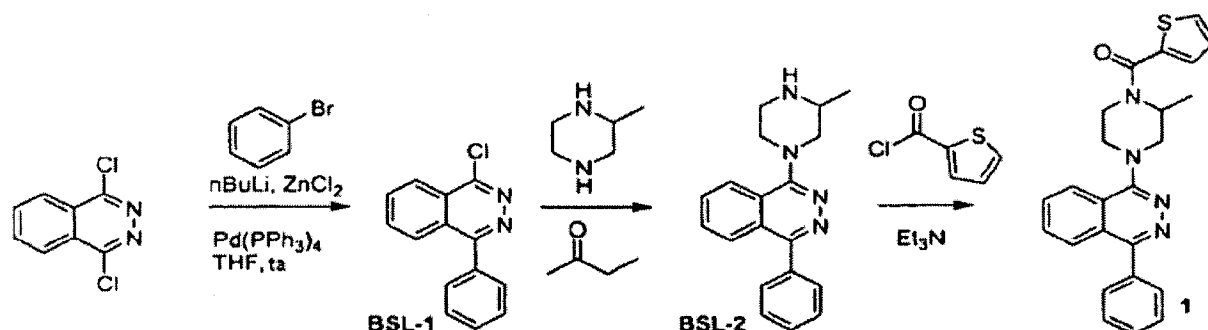
20 Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

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

25 La presente invención, descrita así generalmente, se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que limiten la presente invención. Los compuestos de la invención pueden sintetizarse a partir de moléculas de partida simples y materiales disponibles comercialmente tal como se ilustra en los ejemplos. Diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Con este fin, debe observarse que uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo pueden estar omitidos de las estructuras dibujadas de manera consistente con la notación abreviada aceptada de tales compuestos orgánicos, y que un experto en la técnica de química orgánica apreciará fácilmente su presencia. La estructura de los compuestos preparados se verifica mediante datos de espectros de masas (EM). Para algunos compuestos se notifican iones que tienen masa superior a M+H. Estos iones representan generalmente dímeros o trímeros del compuesto sintetizado, y en algunos casos representan aductos de trifluoroacetato generados a partir de la fase móvil del EM. Los aductos de trifluoroacetato tendrán un peso de M+115.

Ejemplo 1

Síntesis de (2-metil-4-(4-feniltalazin-1-il)piperazin-1-il)(tiofen-2-il)metanona (1)



40

Se preparó el compuesto 1 según el esquema descrito en el método A.

45 Etapa 1. Síntesis de 1-cloro-4-feniltalazina (BSL-1). Se disolvió bromobenceno (1,68 ml, 16 mmol, 1,6 eq.) en 60 ml de THF anhidro y se enfrió hasta -78°C. Se añadió n-BuLi (1,6 M en hexanos, 10 ml, 16 mmol, 1,6 eq.) gota a gota con agitación. Tras 30 min, se añadió ZnCl₂ (0,5 M en etil éter, 32 ml, 16 mmol, 1,6 eq.) y se calentó la disolución hasta temperatura ambiente y se envejeció durante 30 min. Por separado, se preparó una suspensión espesa de 1,4-dicloro-2,3-dihidro-1H-benzotriazin-4-one (1,99 g, 10 mmol, 1 eq.) y Pd(PPh₃)₄ en 20 ml de THF anhidro y después se transfirió mediante

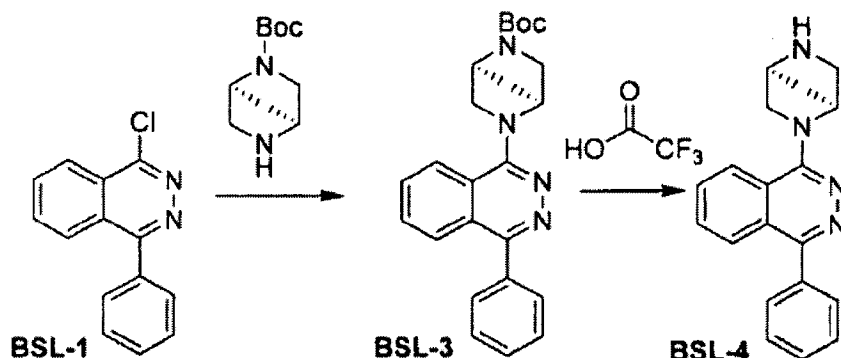
5 cánula a la mezcla de reacción, seguido por 2 x aclarados de 20 ml de THF. Se permitió que se agitara la mezcla de reacción durante la noche y después se extinguió mediante adición de 50 ml de disolución saturada de NaHCO₃. Se filtró la mezcla bifásica a través de Celite® y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (hexanos:acetato de etilo 8:2) proporcionó 1,1 g (4,6 mmol, 46%) de 1-cloro-4-fenilftalazina (BSL-1). Si es necesario, puede purificarse adicionalmente el producto mediante recristalización en isopropanol. (¹H-RMN, 500 MHz) δ 7,60 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,95 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 8,08 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J= 8,3 Hz, 1H).

10 Etapa 2. Se calentó una disolución de 1-cloro-4-fenilftalazina BSL-1 (240 mg, 1 mmol) y 2-metil-piperazina (500 mg, 5 mmol, 5 eq.) en 5 ml de metil isobutil cetona (MIBK) hasta 120°C durante 3 h. Se enfrió la reacción hasta ta y se eliminó la MIBK a vacío. Se diluyó la mezcla de reacción en bruto con 70 ml de diclorometano y se lavó una vez con 10 ml de una mezcla 1:1 de disolución saturada de NaHCO₃:H₂O y una vez con disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 400 mg de producto bruto que se usó sin purificación adicional. (¹H-RMN (500 MHz) δ 1,21 (d, J= 6,3 Hz, 3H), 3,17-3,31 (serie de m, 4H), 3,90 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 7,85 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

20 Etapa 3. A una disolución de 1-(3-metilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina BSL-2 (200 mg, 0,58 mmol) en 10 ml de diclorometano se le añadieron trietilamina (0,23 ml, 1,6 mmol, 3 eq.) y cloruro de tiofeno-2-carbonilo (0,095 ml, 0,88 mmol, 1,5 eq.). Tras 2 h, se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ sat., agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó (2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(tiofen-2-il)metanona, 1. EM (M+H)⁺ = 415,1.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Síntesis de (1S,4S)-2-fenilftalazin-1-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano (BSL-4)

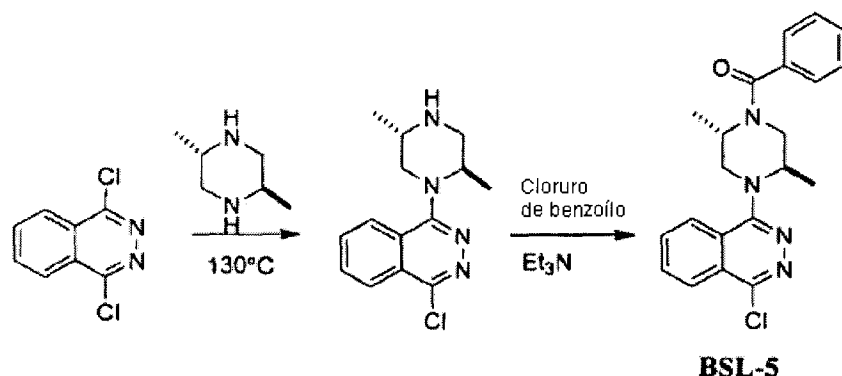


25 A un vial de reacción de 20 ml se le añadieron 1-cloro-4-fenilftalazina BSL-1 (300 mg, 1,25 mmol) y (1S,4S)-2-boc-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (494 mg, 2,5 mmol, 2 eq.). Se calentó la mezcla bajo nitrógeno a 90°C durante 1 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se disolvió la masa sólida en diclorometano (50 ml) y se lavó una vez con 5 ml de NaHCO₃ sat. y una vez con 50 ml de disolución de NaCl sat. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 70% en hexanos) proporcionó 5-(4-fenilftalazin-1-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo (BSL-3). EM (M+H)⁺ = 403,1.

35 A un matraz de fondo redondo que contenía BSL-3 (410 mg, 1 mmol) se le añadió diclorometano (10 ml), seguido por ácido trifluoroacético (1,96 ml, 25 mmol, 25 eq.). Tras 1 h, se vertió la reacción en disolución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 294 mg del compuesto del título (BSL-4). EM (M+H)⁺ = 303,1.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(4-cloroftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (BSL-5)

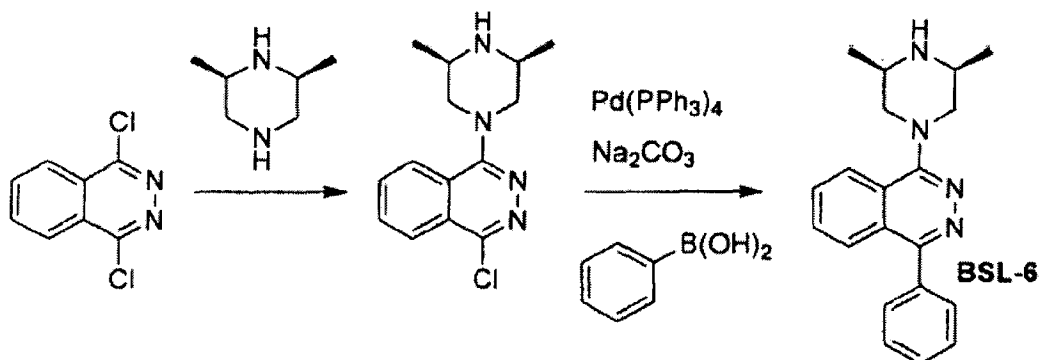


5 Se combinaron 1,4-dicloroftalazina (1,0 g, 5 mmol) y trans-2,5-dimetil-piperazina en un vial de reacción y se calentaron hasta 130°C durante 3 h con agitación. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se disolvió el residuo sólido en 150 ml de diclorometano y se lavó con 1 x 20 ml de disolución saturada de NaHCO₃:H₂O 1:1 y 1 x 20 ml de disolución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol:triethylamina 100:5:1) proporcionó 1-cloro-4-(trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina. EM (M+H)⁺ = 277,1.

10 A una disolución de 1-cloro-4-(trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina (700 mg, 2,5 mmol) en 10 ml de diclorometano se le añadió triethylamina (0,70 ml, 5 mmol, 2 eq.), seguido por cloruro de benzoilo (0,32 ml, 2,75 mmol, 1,1 eq.). Tras 5 min, se diluyó la reacción con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 1 x 20 ml de NaHCO₃ sat., 1 x 20 ml de H₂O y 1 x 20 ml de NaCl sat. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 60% en hexanos) proporcionó 670 mg (rendimiento del 70%) de trans-4-(4-cloroftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il(fenil)metanona racémica (BSL-5). ¹H-RMN (400 MHz) δ 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,20-4,55 (serie de m, 6H), 7,43 (s, 5H), 7,91 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,27 (m, 1H).

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

Síntesis de 1-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina (BSL-6)

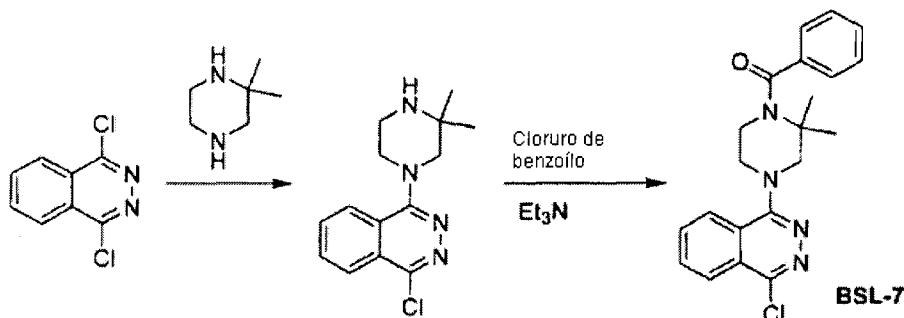


20 Se preparó una suspensión espesa de 1,4-dicloroftalazina (1,6 g, 8 mmol) en 80 ml de MIBK y se añadió 2,6-cis-dimetil-piperazina (3,6 g, 32 mmol, 4 eq.). Se agitó la reacción durante la noche y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el material bruto en 200 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 1 x 30 ml de una mezcla 1:1 de H₂O y bicarbonato de sodio sat. y 1 x 30 ml de disolución de NaCl sat. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol:triethylamina 100:5:1) proporcionó 1,6 g (72%) de 1-cloro-4-(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina. EM (M+H)⁺ = 277,1.

25 A un matraz de reacción que contenía 1-cloro-4-(cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina (552 mg, 2 mmol) y ácido fenilborónico (366 mg, 3 mmol, 1,5 eq.) se le añadieron tolueno (20 ml), Na₂CO₃ 2 M (2 ml, 4 mmol, 2 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (115,2 mg, 0,1 mmol, 0,05 eq.). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100°C durante 12 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la reacción con 150 ml de acetato de etilo y se lavó con 1 x 10 ml de NaHCO₃ sat., 1 x 10 ml de H₂O y 1 x 10 ml de salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol:triethylamina 100:5:1) proporcionó 200 mg (31%) de 1-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina BSL-6. EM (M+H)⁺ = 319,1.

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

Síntesis de 1-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina (BSL-7)



5 Se preparó una suspensión espesa de 1,4-dicloroftalazina (1 g, 5 mmol) y 2,2-dimetil-piperazina (1,75 g, 15 mmol, 3 eq.) en 5 ml de MEK durante 3 h a 45°C. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la reacción con 150 ml de diclorometano y se lavó con 1 x 20 ml de NaHCO₃ sat. y 1 x 20 ml de disolución de NaCl sat. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol:triethylamina 100:5→8:1) proporcionó 1-cloro-4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina. EM (M+H)⁺ = 277,0.

10 A una disolución de 1-cloro-4-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina (540 mg, 2 mmol) en 10 ml de diclorometano se le añadió triethylamina (0,56 ml, 4 mmol, 2 eq.), seguido por cloruro de benzoilo (0,26 ml, 2,2 mmol, 1,1 eq.). Se agitó la reacción a ta durante 30 min y se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con 1 x 10 ml de disolución de NaHCO₃ sat. y 1 x 10 ml de disolución de NaCl sat. La purificación mediante cromatografía en columna (diclorometano:metanol 100:2) proporcionó 1-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina (BSL-7). ¹H-RMN (400 MHz) δ 1,65 (s, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,63 (m, 4H), 7,34 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,83 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (m, 1H).

15 Ejemplo 6

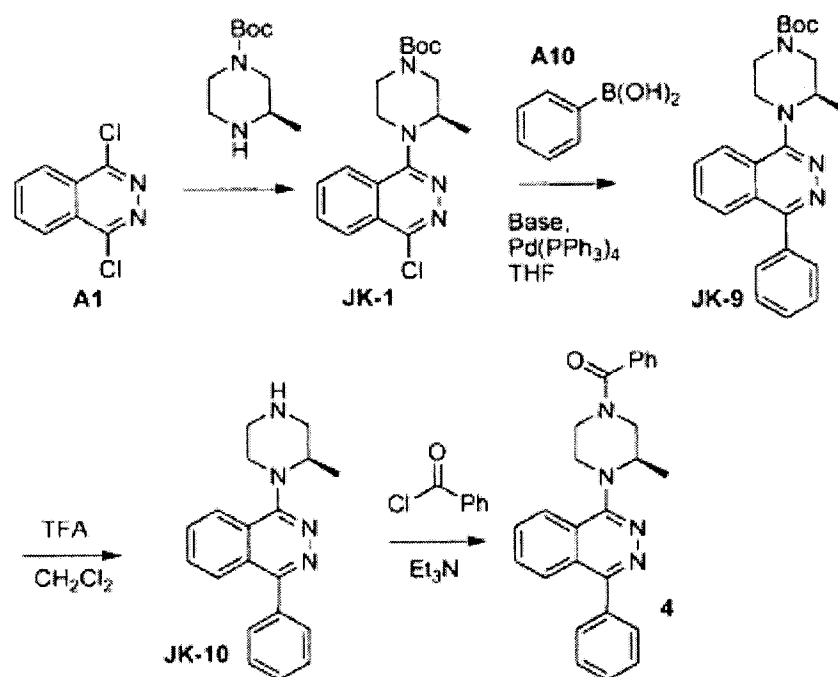
Se produjeron los siguientes compuestos tal como se describió en el ejemplo 1 usando el sustrato apropiado (n.º de BSL) y reactivo de acilación tal como se indica en la tabla 1.

Tabla 1

N.º de comp.	Nombre	Estructura	M calculada	M+H hallada	Sustrato	Reactivo de acilación
2	(2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		408,2	409,1	BSL-2	Cloruro de benzoilo
3	fenil((1S,4S)-5-(4-fenilftalazin-1-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metanona		406,2	407,2	BSL-4	Cloruro de benzoilo

Ejemplo 7

20 Síntesis de (R)-(3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 4



Se preparó el compuesto 4 tal como se describe en el método general B.

Etapa 1. Preparación de (R)-4-(4-clorofthalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (JK-1)

5 Se mezclaron íntimamente 1,4-diclorofthalazina (5,00 g, 25,1 mmol) y (R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (11,06 g, 55,2 mmol) y se colocaron en un matraz bajo una atmósfera de argón. Se calentó el matraz a 120°C durante aproximadamente 16 horas, tiempo tras el cual la CL/EM mostró la desaparición del material de partida. Se enfrió la reacción, se llevó a diclorometano (150 ml) y se lavó una vez con bicarbonato de sodio acuoso (el 50% de la saturación) y una vez con disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite naranja. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetona al 0-10% dio un sólido de color amarillo pálido JK-1. EM (M+H)⁺ = 363,1.

Etapa 2. Preparación de (R)-3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (JK-9):

15 Se colocaron (R)-4-(4-clorofthalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 1,38 mmol), ácido fenilborónico (0,168 g, 1,38 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (79,9 mg, 0,069 mmol) en un matraz bajo argón. Se añadieron tolueno desgasificado (15 ml) y carbonato de sodio acuoso (2,0 M, 1,5 ml) y se calentó la reacción a 100°C durante 22 horas. Se permitió que se enfriara la reacción antes de añadirse a 80 ml de K₂CO₃ acuoso (10%). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano tres veces y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-70% dio un sólido blanquecino. ¹H-RMN (500 MHz) δ 1,17 (d.a., J= 5,5 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,40-3,65 (serie de m, 5H), 3,82 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 7,78 (td, J = 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 8,5 Hz, 1H).

Etapa 3. Preparación de (R)-1-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina (JK-10):

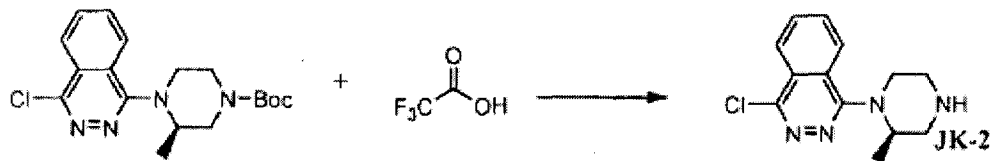
25 Se disolvió (R)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (495 mg, 1,22 mmol) en diclorometano (15 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2,36 ml) y se agitó la reacción a ta durante 1,5 horas. Se añadió la reacción a NaHCO₃ saturado (30 ml) y se neutralizó mediante la adición en porciones de NaHCO₃ sólido. Se separaron las fases y se extrajeron dos veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporaron para dar una espuma de color amarillo pálido. EM (M+H)⁺ = 305,4.

Etapa 4. Preparación de (R)-(3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (4):

30 Se disolvió (R)-1-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina (JK-10) (200 mg, 0,65 mmol) en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. A esta disolución se le añadieron trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol, 2 eq.) y cloruro de benzoilo (0,083 ml, 0,72 mmol, 1,1 eq.). Tras 5 minutos, se diluyó la reacción con 75 ml de acetato de etilo y se lavó con 5 ml de NaHCO₃ sat., 5 ml de agua y 5 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 35% en hexanos) proporcionó 200 mg (rendimiento del 75%) de (R)-(3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (4). EM (M+H)⁺ = 409,1

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

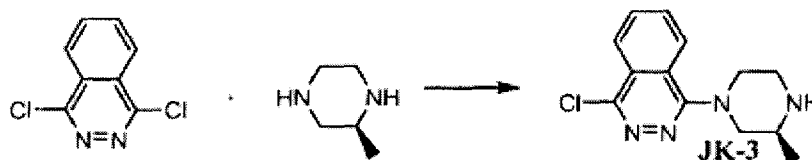
Preparación de (R)-1-cloro-4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazina (JK-2)



5 Se disolvió (R)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 3,31 mmol) en diclorometano seco (40 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (8 ml) gota a gota y se permitió que se agitara a TA durante 2 horas. Se añadió la reacción a NaHCO_3 saturado (200 ml) y se extrajo la fase acuosa con 3 x 100 ml de diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se evaporaron para dar un sólido de color amarillo pálido. EM (M+H)⁺ = 263,1.

Ejemplo 9 (ejemplo de referencia)

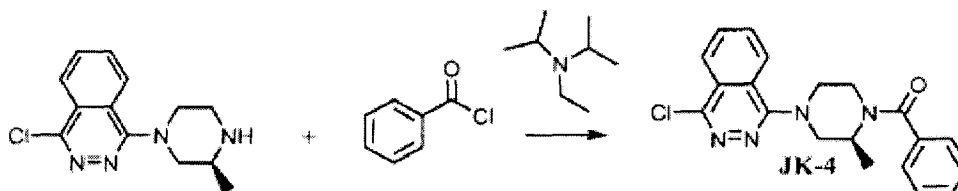
Preparación de (S)-1-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazina (JK-3)



10 Se disolvieron 1,4-dicloroftalazina (5,00 g, 25,1 mmol) y (R)-2-metilpiperazina (6,29 g, 62,8 mmol) en metil etil cetona (80 ml) y se agitaron a ta durante 2 días. Se añadió la reacción a acetato de etilo (350 ml) y se lavó una vez con K_2CO_3 acuoso (10%), una vez con agua y una vez con cloruro de sodio saturado. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó para dar un aceite naranja. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/metanol al 0-5% dio un sólido de color amarillo pálido. EM (M+H)⁺ = 263,1.

Ejemplo 10 (ejemplo de referencia)

Preparación de (S)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona (JK-4)

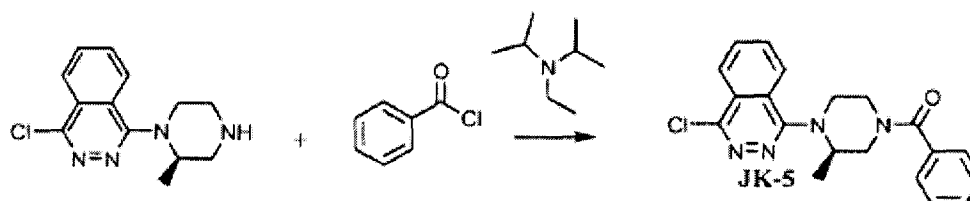


20 Se disolvió (S)-1-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazina (3,64 g, 13,9 mmol) en diclorometano seco (30 ml) y trietilamina (4,26 ml, 30,6 mmol). Se añadió cloruro de benzoilo (1,77 ml, 15,3 mmol) y se agitó a ta durante 1 hora. Se añadió la reacción a NaHCO_3 saturado (150 ml) y se extrajo la fase acuosa con 3 x diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se evaporaron para dar un aceite amarillo.

La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 30-100% dio un sólido blanquecino. EM (M+H)⁺ = 367,1.

25 Ejemplo 11 (ejemplo de referencia)

Preparación de (R)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona (JK-5)

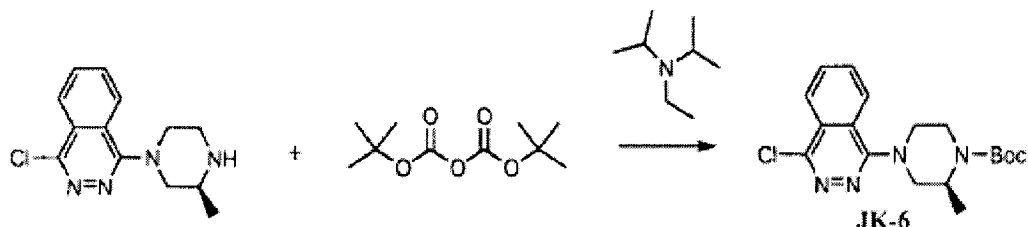


30 Se disolvió (R)-1-cloro-4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazina (2,94 g, 11,94 mmol) en DMF seca (24 ml) y N,N-diisopropiletilamina (3,12 ml, 17,9 mmol). Se añadió cloruro de benzoilo (1,43 ml, 12,3 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a ta durante 16 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (200 ml) y se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%),

agua y después cloruro de sodio saturado. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-70% dio un sólido blanquecino. $\text{EM (M+H)}^+ = 367$.

Ejemplo 12 (ejemplo de referencia)

5 Preparación de (S)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (JK-6)

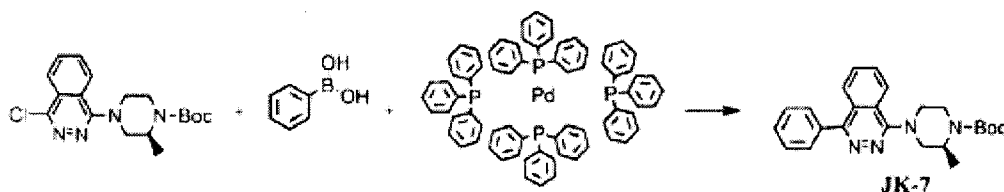


10 Se disolvieron (S)-1-cloro-4-(3-metilpiperazin-1-il)ftalazina (1,50 g, 5,71 mmol) y carbonato de di-t-butilo (1,73 g, 6,56 mmol) en DMF (12 ml) y N,N-diisopropiletilamina (2 ml) y se agitaron a ta durante 4 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (150 ml) y se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO_4) y se evaporaron para dar un aceite amarillo.

La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-40% dio un sólido blanquecino. $\text{EM (M+H)}^+ = 363,1$.

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

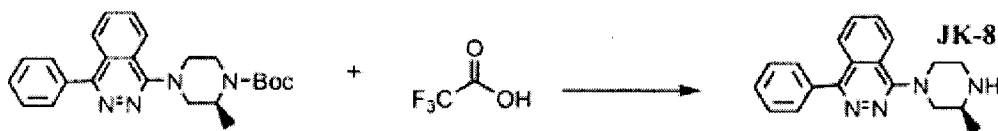
Preparación de (S)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (JK-7)



15 Se colocaron (S)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,10 g, 5,79 mmol), ácido fenilborónico (1,06 g, 8,69 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,334 g, 0,289 mmol) en un matraz bajo argón. Se añadieron tolueno desgasificado (50 ml) y carbonato de sodio acuoso (2,0 M, 5,0 ml) y se calentó la reacción a 100°C durante 16 horas. Se permitió que se enfriara la reacción, se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y después se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%) y cloruro de sodio saturado. Se evaporaron las fases orgánicas secadas (MgSO_4) para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-40% dio un sólido blanquecino. $\text{EM (M+H)}^+ = 405,2$.

Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)

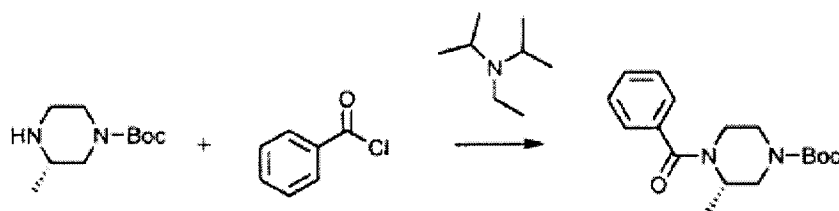
Preparación de (S)-1-(3-metilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina (JK-8)



25 Se disolvió (S)-2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,05 g, 5,07 mmol) en diclorometano (75 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó la reacción a ta durante 1,5 horas. Se añadió la reacción a NaHCO_3 saturado (150 ml) y se neutralizó mediante la adición en porciones de NaHCO_3 sólido. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se evaporaron para dar una espuma de color amarillo pálido. $\text{EM (M+H)}^+ = 305,2$.

Ejemplo 15 (ejemplo de referencia)

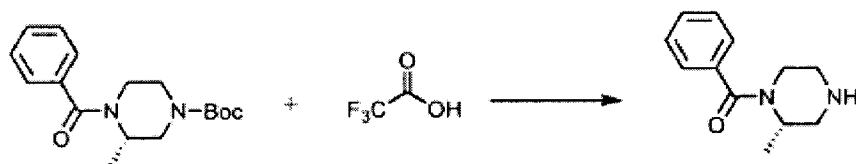
Preparación de (S)-4-benzoil-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (JK-11)



5 Se disolvió (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6,00 g, 30,0 mmol) en DMF seca (40 ml) y N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (6,00 ml). Se añadió cloruro de benzoilo (3,65 ml, 31,5 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a ta durante 16 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (200 ml) y se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-50% dio un sólido blanquecino.

Ejemplo 16 (ejemplo de referencia)

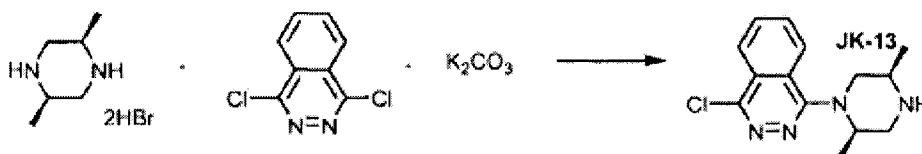
Preparación de (S)-(2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-12)



10 Se disolvió (S)-4-benzoil-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8,16 g, 26,8 mmol) en diclorometano (200 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (20,7 ml) y se agitó la reacción a ta durante 1,5 horas. Se extinguió la reacción en K_2CO_3 saturado (30 ml) y se neutralizó mediante la adición en porciones de $NaHCO_3$ sólido. Se separaron las fases y se extrajeron dos veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un aceite amarillo. EM $(M+H)^+ = 205,3$.

15 Ejemplo 17 (ejemplo de referencia)

Preparación de 1-cloro-4-((2R,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina (JK-13)

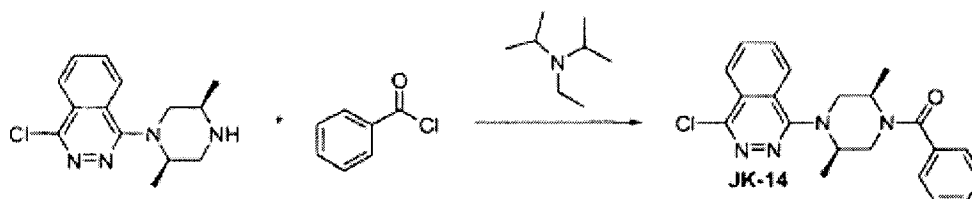


20 Se calentaron dibromhidrato de (2R,5R)-2,5-dimetilpiperazina (2,08 g, 7,54 mmol), 1,4-dicloroftalazina (0,500 g, 2,52 mmol), carbonato de potasio (2,08 g, 15,0 mmol) y N-metilpirrolidinona (7 ml) a 120°C durante 6 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (75 ml), se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%), agua y después cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un aceite amarillo.

La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-40% dio a aceite amarillo. EM $(M+H)^+ = 277,2$.

Ejemplo 18 (ejemplo de referencia)

25 Preparación de ((2R,5R)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-14)

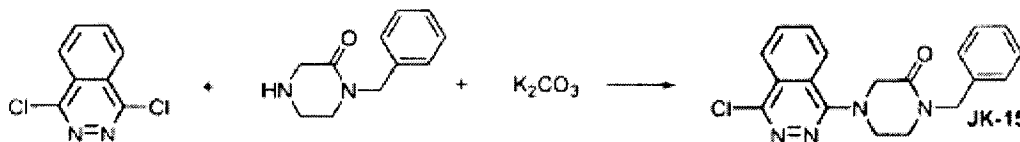


30 Se disolvió 1-cloro-4-((2R,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina (245 mg, 0,885 mmol) en DMF (3,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,70 ml). Se añadió cloruro de benzoilo (0,118 ml, 1,02 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 16 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un aceite amarillo.

La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-40% dio una espuma blanquecina. EM (M+H)⁺ = 381,8.

Ejemplo 19 (ejemplo de referencia)

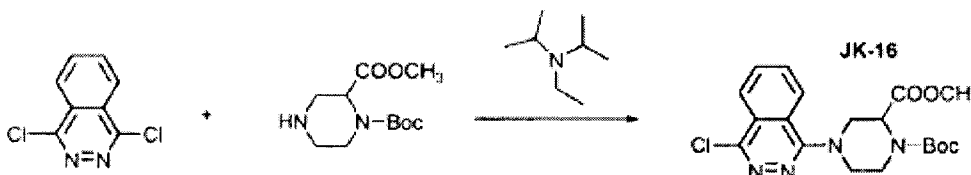
Preparación de 1-bencil-4-(4-clorofthalazin-1-il)piperazin-2-ona (JK-15)



Se calentaron 1,4-diclorofthalazina (500 mg, 2,51 mmol), 1-bencilpiperazin-2-ona (526 mg, 2,76 mmol), carbonato de potasio (521 mg, 3,01 mmol) y N-metilpirrolidiona (3 ml) a 110°C durante 8 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite naranja. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-40% dio un sólido blanquecino. EM (M+H)⁺ = 353,9.

Ejemplo 20 (ejemplo de referencia)

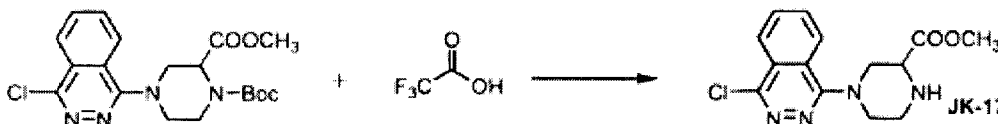
Preparación de 4-(4-clorofthalazin-1-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (JK-16)



Se calentaron 1,4-diclorofthalazina (741 mg, 3,72 mmol), piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (1,00 g, 4,09 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,972 ml) y 4-metil-2-pentanona (6 ml) a 120°C durante 16 horas. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-70%. Se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. EM (M+H)⁺ = 407,1.

Ejemplo 21 (ejemplo de referencia)

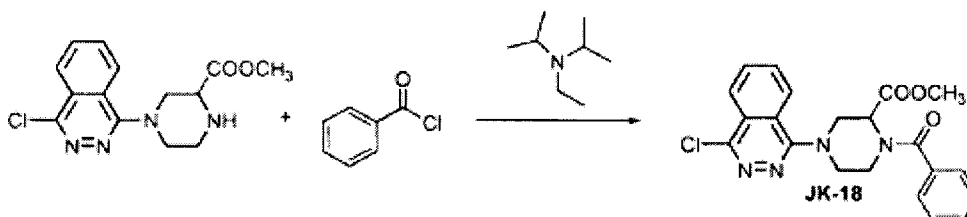
Preparación de 4-(4-clorofthalazin-1-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (JK-17)



Se disolvió parcialmente 4-(4-clorofthalazin-1-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (754 mg, 1,85 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,50 ml) y se agitó la reacción a ta durante 4 horas. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces más con diclorometano. Se secaron los extractos combinados (MgSO₄) y se evaporaron para dar un sólido amarillo espumoso. EM (M+H)⁺ = 307,1.

Ejemplo 22 (ejemplo de referencia)

Preparación de 1-benzoil-4-(4-clorofthalazin-1-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (JK-18)

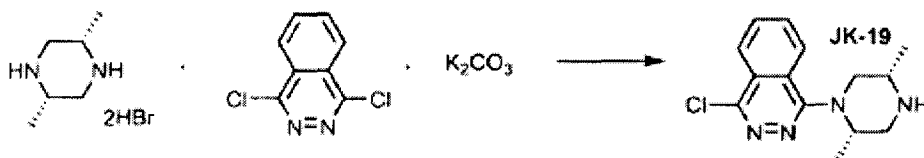


Se disolvió 4-(4-clorofthalazin-1-il)piperazin-2-carboxilato de metilo (563 mg, 1,84 mmol) en DMF (6 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml). Se añadió cloruro de benzoilo (0,23 ml, 2,02 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 16 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml), se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y después cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo.

La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-75% dio una espuma blanquecina. EM (M+H)⁺ = 381,8.

Ejemplo 23 (ejemplo de referencia)

Preparación de 1-cloro-4-((2S,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina (JK-19)



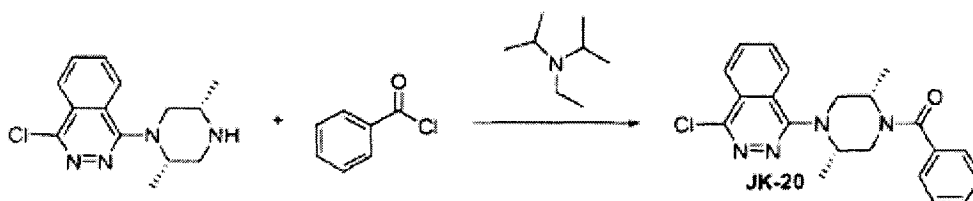
5

Se calentaron dibromhidrato de (2S,5S)-2,5-dimetilpiperazina (1,16 g, 4,20 mmol), 1,4-dicloroftalazina (700 mg, 3,52 mmol), carbonato de potasio (973 mg, 7,04 mmol) y N-metilpirrolidiona (7 ml) a 120°C durante 22 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite naranja.

10 La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos + el 2,5% de trietilamina/acetato de etilo al 0-100% + el 2,5% de trietilamina dio un semisólido de color amarillo pálido. EM (M+H)⁺ = 277,8.

Ejemplo 24 (ejemplo de referencia)

Preparación de ((2S,5S)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-20)

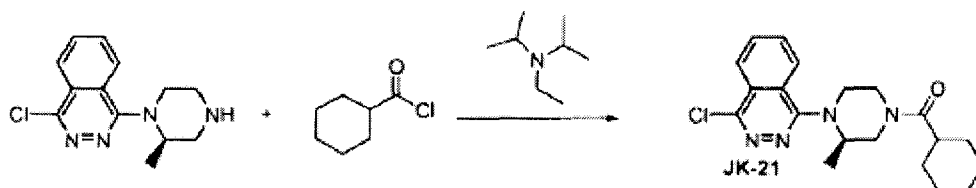


15 Se disolvió 1-cloro-4-((2S,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazina (496 mg, 1,79 mmol) en DMF (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml). Se añadió cloruro de benzoilo (0,23 ml, 2,02 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 16 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo.

20 La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-70% dio una espuma blanquecina. EM (M+H)⁺ = 381,0.

Ejemplo 25 (ejemplo de referencia)

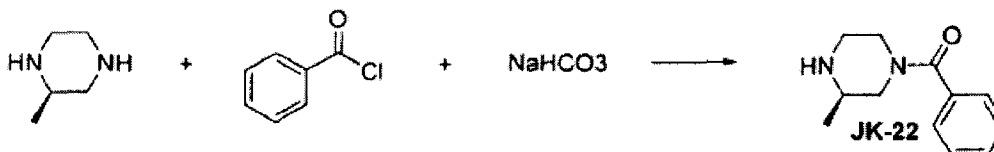
Preparación de (R)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il(ciclohexil)metanona (JK-21)



25 Se disolvió (R)-1-cloro-4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazina (JK-2, 752 mg, 2,86 mmol) en DMF (8 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml). Se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,498 ml, 3,72 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 16 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-75% dio una espuma blanquecina. EM (M+H)⁺ = 373,1.

30 Ejemplo 26 (ejemplo de referencia)

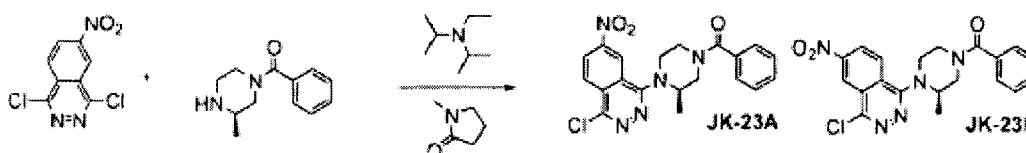
Preparación de (R)-(3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-22)



5 Se disolvieron/suspendieron (R)-2-metilpiperazina (13,85 g, 138 mmol) y bicarbonato de sodio (52,3 g, 622 mmol) en agua (182 ml) y acetona (112 ml). Se enfrió el matraz en un baño de hielo y se añadió una disolución de cloruro de benzoilo (17,7 ml, 152 mmol) en acetona (56 ml) gota a gota a lo largo de 1 hora. Tras 16 horas se eliminó la acetona en el evaporador rotatorio. Se añadió agua (400 ml) y se acidificó la mezcla resultante usando HCl 6 M hasta pH < 2. Se lavó la fase acuosa con 200 ml de CH₂Cl₂ tres veces. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (5 M) hasta pH > 12 y se extrajo esta disolución tres veces con 200 ml de CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo espeso. EM (M+H)⁺ = 205,1

Ejemplo 27 (ejemplo de referencia)

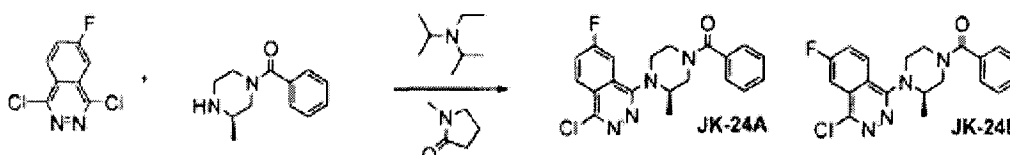
10 Preparación de (R)-(4-(4-cloro-7-nitroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona y (R)-(4-(4-cloro-6-nitroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-23A y JK-24B)



15 Se disolvieron/suspendieron 1,4-dicloro-6-nitroftalazina (1,50 g, 6,147 mmol) y (R)-(3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (1381 mg, 6,761 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (2,14 ml) y N-metilpirrolidinona (NMP) (2,50 ml), se equiparon con un globo de argón y se calentaron a 100°C durante 5,5 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite marrón. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-70% dio dos productos. El producto JK-23A era un sólido naranja (906 mg); el producto JK-23B eran 380 mg de un sólido naranja. Ambos compuestos tenían EM (M+H)⁺ = 412,9.

20 Ejemplo 28 (ejemplo de referencia)

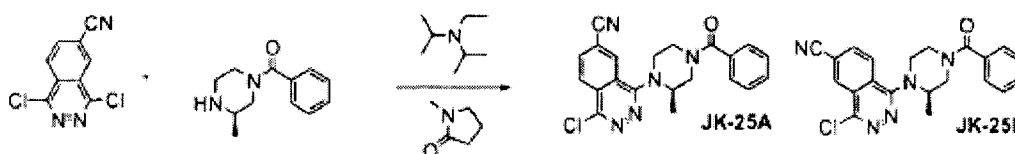
Preparación de (R)-(4-(4-cloro-7-fluoroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-24A) y (R)-(4-(4-cloro-6-fluoroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-24B)



25 Se disolvieron/suspendieron 1,4-dicloro-6-fluoroftalazina (2,00 g, 9,22 mmol) y (R)-(3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (2,07 g, 10,1 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (3,21 ml) y NMP (4,00 ml), se equiparon con un globo de argón y se calentaron a 100°C durante 4,5 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite marrón. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-80% dio dos productos. El producto JK-24A era un sólido blanco, 279 mg; el producto JK-24B eran 123 mg de un sólido blanco. Ambos compuestos tenían EM (M+H)⁺ = 385,1.

30 Ejemplo 29 (ejemplo de referencia)

Preparación de (R)-(4-(4-cloro-7-cianoftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-25A) y (R)-(4-(4-cloro-6-cianoftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-25B)

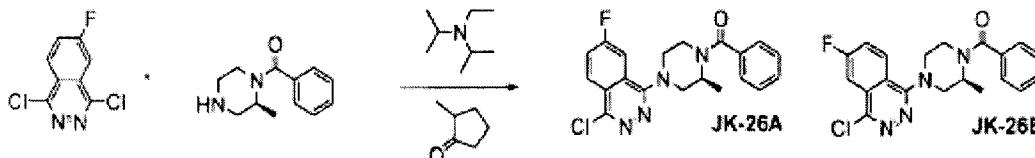


35 Se disolvieron/suspendieron 1,4-dicloro-6-cianoftalazina (1,38 g, 6,16 mmol) y (R)-(3-metilpiperazin-1-

5 il)(fenil)metanona (1,38 g, 6,78 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (2,15 ml) y NMP (3 ml), se equiparon con un globo de argón y se calentaron a 100°C durante 4,5 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite marrón. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-70% dio dos productos. El producto JK-25A era un sólido amarillo, 1,14 g; el producto JK-25B eran 392 mg de un sólido amarillo. Ambos compuestos tenían EM (M+H)⁺ = 385,1.

Ejemplo 30 (ejemplo de referencia)

Preparación de (S)-(4-(4-cloro-7-fluorofalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-26A) y (S)-(4-(4-cloro-6-fluorofalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-26B)



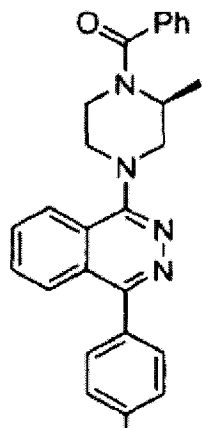
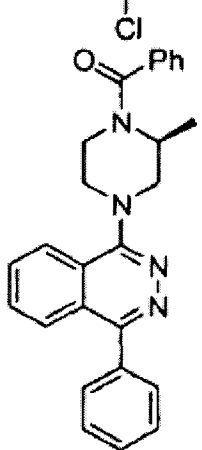
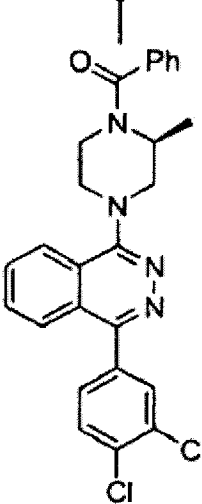
15 Se disolvieron/suspendieron 1,4-dicloro-6-fluorofalazina (2,00 g, 9,22 mmol) y (S)-(2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (2,07 g, 10,1 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (3,21 ml) y NMP (4,00 ml), se equiparon con un globo de argón y se calentaron a 100°C durante 4,5 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite marrón. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-80% dio dos productos. El producto JK-26A era un sólido blanco, 304 mg; el producto JK-26B eran 179 mg de un sólido blanco. Ambos compuestos tenían EM (M+H)⁺ = 385,1.

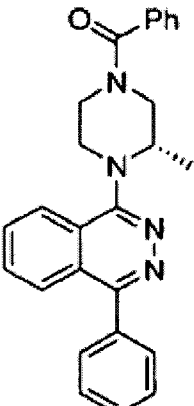
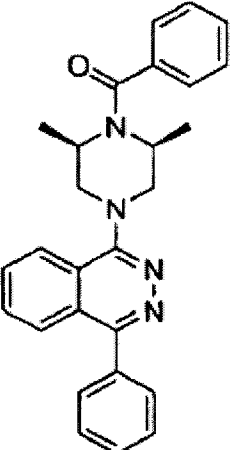
Ejemplo 31

20 Se prepararon los compuestos resumidos en la tabla 2 tal como se describe en el método general B y con más detalle en el ejemplo 7 sustituyendo los sustratos tal como se indica.

Tabla 2

N.º de comp.	Nombre	Estructura	M calculada	M+1 hallada	Sustrato	Ácido borónico
5	(S)-(2-metil-4-(4-fenilfalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona		408,2	409,1	(S)-JK-3	Ácido fenil-borónico
6	(R)-(2-metil-4-(4-fenilfalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona		408,2	409,1	(R)-JK-3	Ácido fenil-borónico

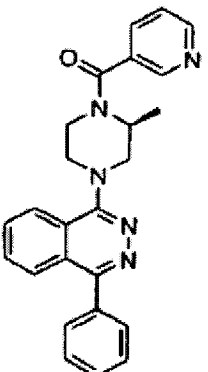
7	(S)-(4-(4-(4-clorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		442,2	443,1	(S)-JK-3	Ácido 4-cloro-fenil-borónico
8	(S)-(2-metil-4-(4-p-tolilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		422,2	423,3	(S)-JK-3	Ácido p-tolil-borónico
9	((S)-4-(4-(3,4-diclorofenil)-ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona		476,1	477,1	(S)-JK-3	Ácido 3,4-dicloro-fenil-borónico

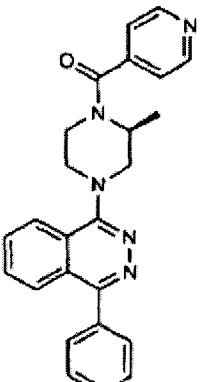
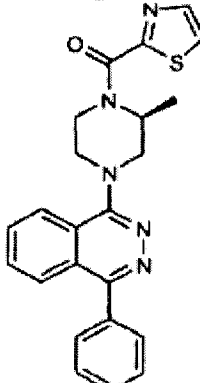
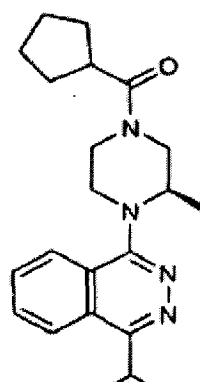
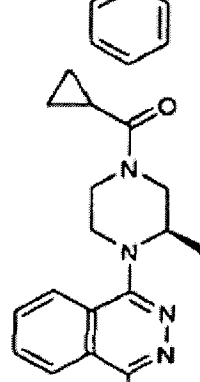
10	(S)-(3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		408,2	409,1	(S)-JK-2	Ácido fenilborónico
11	(cis-2,6-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		422,2	423,3	BSL-6	Ácido fenilborónico

Ejemplo 32

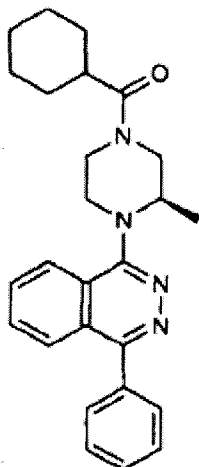
Se prepararon los compuestos resumidos en la tabla 3 tal como se describe en el método general B y en detalle en el ejemplo 7 usando el sustrato tal como se indica, ácido fenilborónico y un cloruro de ácido apropiado.

Tabla 3

N.º de comp.	Nombre	Estructura	M calculada	M+1 hallada	Precursor	Cloruro de ácido
12	(S)-(2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(piridin-3-il)metanona		409,2	410,1	JK-8	Cloruro de nicotinoílo

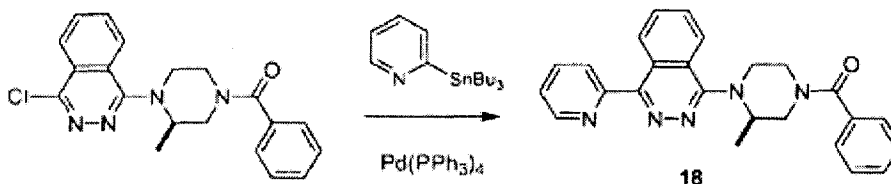
13	(S)-(2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(piridin-4-il)metanona	409,2	410,2	JK-8	Cloruro de isonicotinoilo
					
14	(S)-(2-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(tiazol-2-il)metanona	415,2	416,3	JK-8	Cloruro de 2-tiazolil-carbonilo
					
15	(R)-ciclopentil(3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)metanona	400,2	401,1	JK-10	Cloruro de ciclopentano-carbonilo
					
16	(R)-ciclopropil(3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)metanona	372,2	373,1	JK-10	Cloruro de ciclopropano-carbonilo
					

17 (R)-ciclohexil(3-metil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)metanona 414,2 415,2 JK-10 Cloruro de ciclohexano-carbonilo



Ejemplo 33

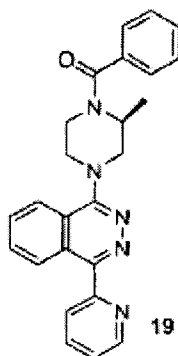
Preparación de ((S)-2-metil-4-(4-(piridin-2-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (18)



5 Se preparó el compuesto 18 tal como se describe en el método general C. A (R)-4-(4-(4-clorofthalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (0,150 g, 0,409 mmol) (JK-5) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,0236 g, 0,0204 mmol) se les añadió tolueno desgasificado bajo atmósfera de argón. A la disolución se le añadió en porciones de 1/3 2-tri-n-butil-estannil-piridina (0,301 ml, 0,818 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min. Se llevó la reacción hasta 100°C y se agitó durante 16 h. Se agitó la reacción enfriada con 4 ml de disolución acuosa saturada de fluoruro de potasio durante 1 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (3 X 30 ml).
 10 Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna (columna de 40 g, gradiente de acetato de etilo a del 50 al 100% en hexanos con el 2,5% de aditivo de TEA) para proporcionar el compuesto 18. EM (M+H)⁺ = 410,2.

Ejemplo 34

Síntesis de ((R)-3-metil-4-(4-(piridin-2-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (19)

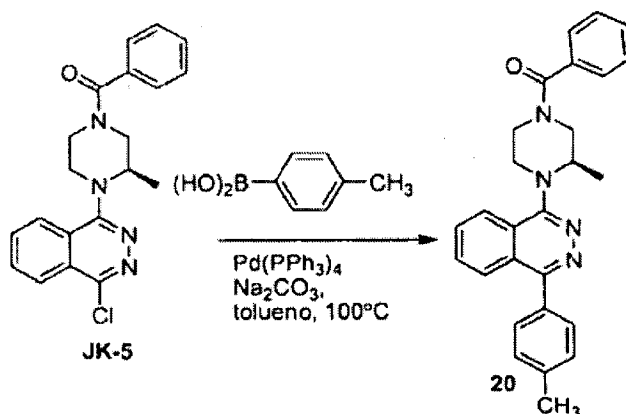


15

Se preparó ((R)-3-metil-4-(4-(piridin-2-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 19 mediante la misma ruta que el compuesto 18, usando sustrato JK-4 y 2-tri-n-butil-estannil-piridina. EM (M+H)⁺ = 410,2.

Ejemplo 35

Preparación de (R)-(3-metil-4-(4-p-tolilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (20)



5 Se preparó el compuesto 20 tal como se describe de manera general en el método de síntesis D. Se preparó el sustrato JK-5 tal como se describe en detalle en el ejemplo 11. A un matraz de reacción se le añadieron (R)-4-(4-clorofalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-5) (200 mg, 0,54 mmol), ácido p-tolil-borónico (111 mg, 0,82 mmol, 1,5 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,027 mmol, 0,05 eq.). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y se purgó con nitrógeno. Se añadieron tolueno (5,4 ml) y Na₂CO₃ acuoso (2 M, 0,54 ml, 2 eq.) y se calentó la reacción hasta 100°C durante la noche. Después se enfrió la reacción hasta ta y se diluyó con 75 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con 1 x 10 ml de disolución sat. de NaHCO₃, 1 x 10 ml de H₂O y 1 x 10 ml de disolución sat. de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 60% en hexanos) proporcionó 197 mg (86%) de (R)-3-metil-4-(4-p-tolilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona 20 EM (M+H)⁺ = 423,3.

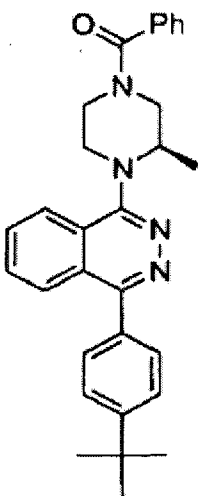
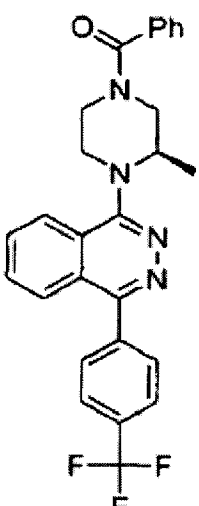
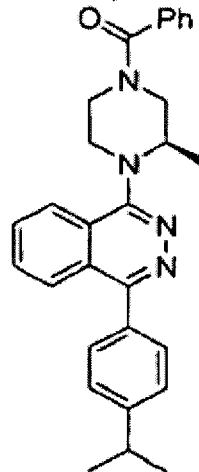
Ejemplo 36

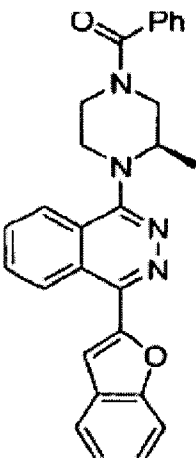
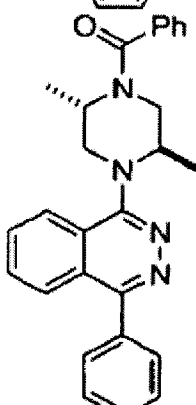
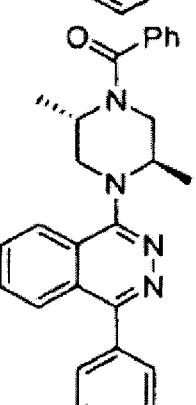
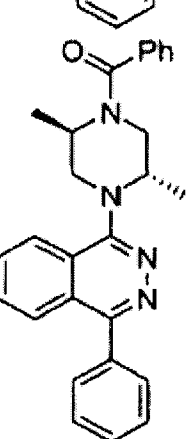
Se prepararon los compuestos resumidos en la tabla 3 según el método general D y tal como se describe con más detalle en el ejemplo 35 usando los sustratos apropiados tal como se indica a continuación.

15

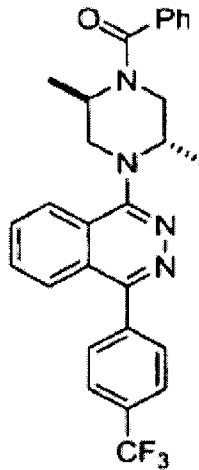
Tabla 3

N.º de comp.	Nombre	Estructura	M calculada	M+1 hallada	Sustrato	Ácido borónico
21	(R)-4-(4-(4-(4-clorofenil)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona		442,2	443,0	JK-5	ácido 4-clorofenil-borónico

22	(R)-(4-(4-(4-terc-butilfenil)ftalazin-1-il)-3-metil-piperazin-1-il)(fenil)metanona		464,3	465,2	JK-5	ácido 4-terc-butilfenil-borónico
23	(R)-(3-metil-4-(4-(4-trifluorometil)fenil)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		476,2	477,1	JK-5	ácido 4-trifluorometilfenil-borónico
24	(R)-(4-(4-(4-isopropilfenil)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		450,2	451,3	JK-5	ácido 4-isopropilfenil-borónico

25	((R)-4-(4-(benzofuran-2-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona		448,2	449,2	JK-5	ácido benzo [b]furan-2-borónico
26	trans-2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona racémica		422,2	423,1	BSL-5	ácido fenil-borónico
27	((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		422,2	423,1	BSL-5 (enantio-méricamente puro)	ácido fenil-borónico
28	((2R,5S)-2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		422,2	423,1	BSL-5 (enantio-méricamente puro)	ácido fenil-borónico

29 trans-2,5-dimetil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona racémica

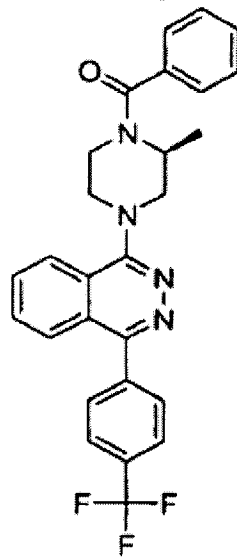


490,2 491,2

BSL-5

ácido 4-trifluorometilfenilborónico

30 (S)-(2-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona

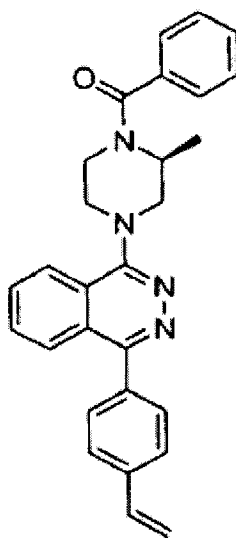


476,2 477,2

JK-4

ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico

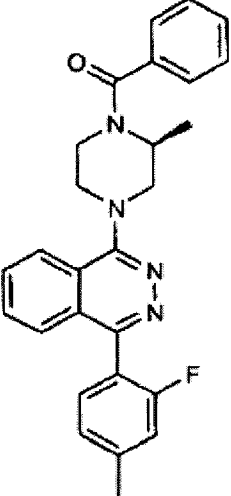
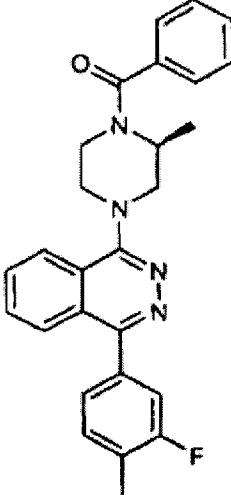
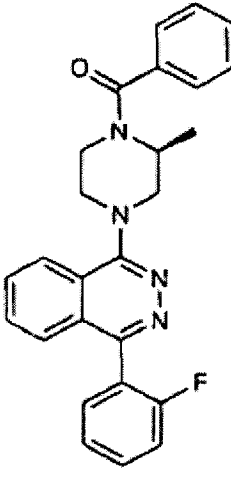
31 (S)-(2-metil-4-(4-(4-vinilfenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona

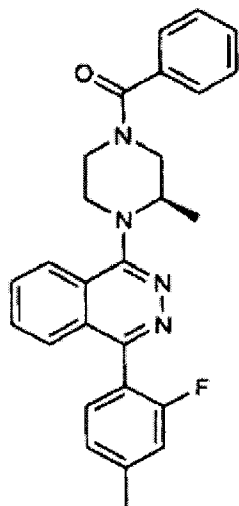
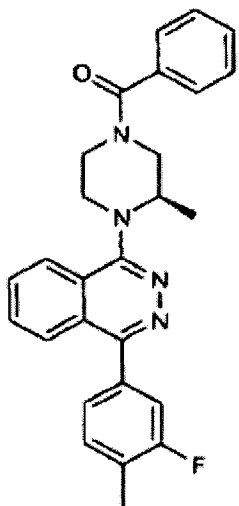
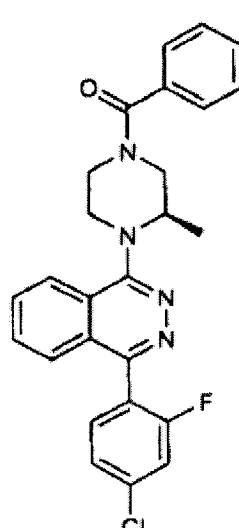


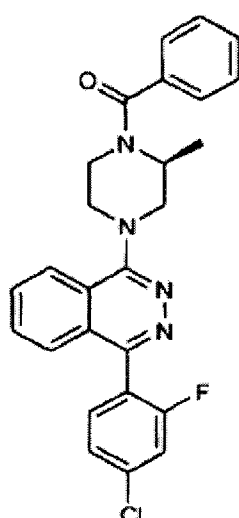
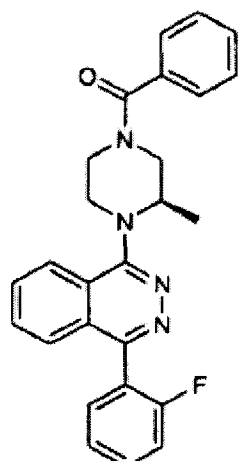
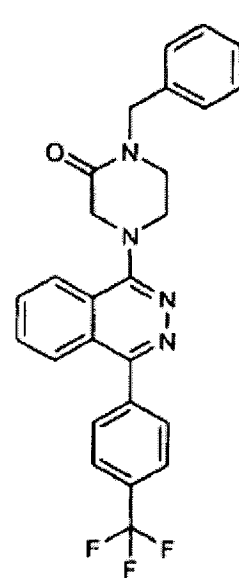
434,2 435,2

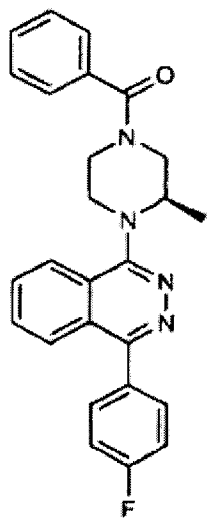
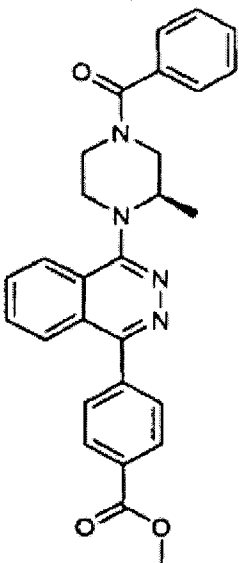
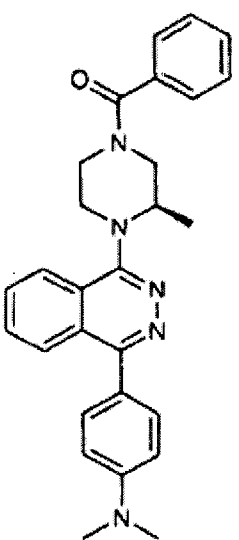
JK-4

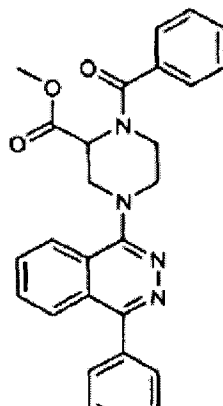
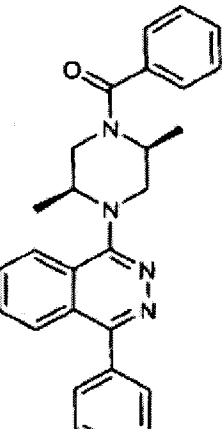
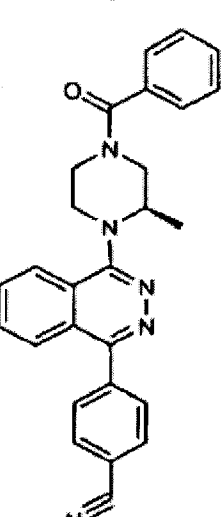
ácido 4-vinilbenceno-borónico

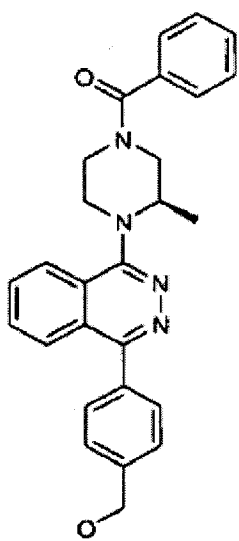
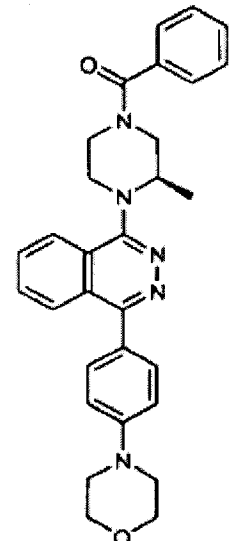
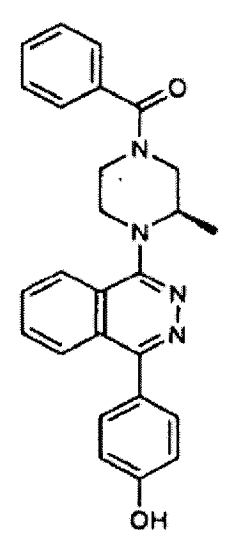
32	((S)-4-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	440,2	441,2	JK-4	ácido 2-fluoro-4-metilborónico
					
33	((S)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	440,2	441,2	JK-4	ácido 3-fluoro-4-metilborónico
					
34	((S)-4-(4-(2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	426,2	427,3	JK-4	ácido 2-fluorofenilborónico
					

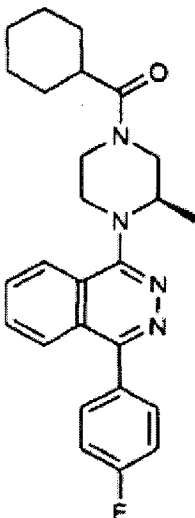
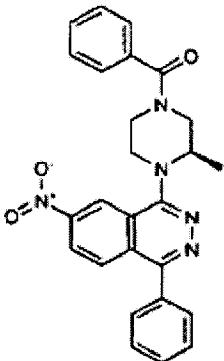
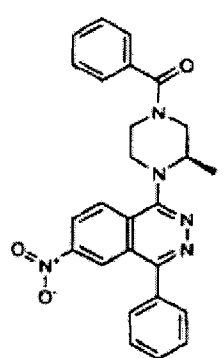
35	((R)-4-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	440,2	441,2	JK-5	ácido 2-fluoro-4-metilborónico
					
36	((R)-4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	440,2	441,2	JK-5	ácido 3-fluoro-4-metilborónico
					
37	((R)-4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	460,2	461,3	JK-5	ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico
					

38	((S)-4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	460,2	461,2	JK-4	ácido 4-cloro-2-fluorofenil-borónico
					
39	((R)-4-(4-(2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	426,2	427,3	JK-5	ácido 2-fluorofenil-borónico
					
40	1-bencil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-2-ona	462,2	463,1	JK-15	ácido 4-(trifluorometil)-fenil-borónico
					

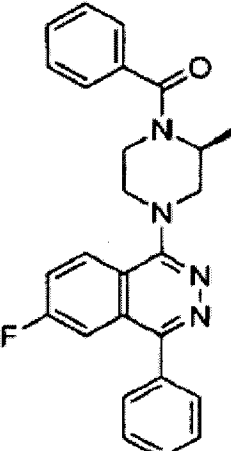
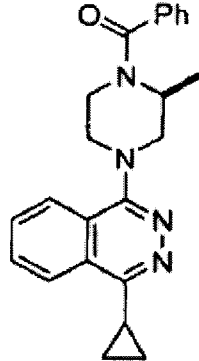
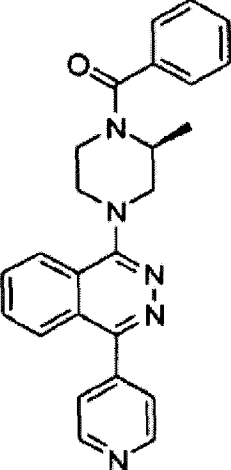
41	(R)-4-(4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		426,2	427,2	JK-5	ácido 4-fluorofenil-borónico
42	(R)-4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzoato de metilo		466,2	467,1	JK-5	ácido 4-carboximetil-fenil-borónico
43	(R)-4-(4-(4-(dimetilamino)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		451,2	452,2	JK-5	ácido 4-(dimetilamino)-fenil-borónico

44	1-benzoil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-2-carboxilato de metilo		452,2	453,2	JK-18	ácido fenilborónico
45	((2S,5S)-2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		422,2	423,2	JK-20	ácido fenilborónico
46	(R)-4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo		433,2	343,2	JK-5	ácido 4-cianofenilborónico

47	(R)-(4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		438,2	439,2	JK-5	ácido 4-(hidroximetil)-fenil-borónico
48	(R)-(3-metil-4-(4-(4-morfolinofenil)ftalazin-1-il)piperazinil)(fenil)metanona		493,2	494,1	JK-5	ácido 4-morfolino-fenil-borónico
49	(R)-(4-(4-(4-hidroxifenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		424,2	425,4	JK-5	ácido 4-hidroxifenil-borónico

50	(R)-ciclohexil(4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)metanona		432,2	433,2	JK-21	ácido 4-fluorofenilborónico
51	(R)-(3-metil-4-(7-nitro-4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		453,2	454,1	JK-23A	ácido fenilborónico
52	(R)-(3-metil-4-(6-nitro-4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		453,2	454,1	JK-23B	ácido fenilborónico

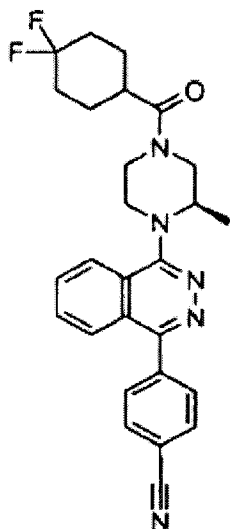
53	(R)-ciclohexil(4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)metanona		444,2	445,3	JK-21	ácido 4-(hidroximetil)-fenilborónico
54	(R)-(4-(7-fluoro-4-fenilftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		426,2	427,2	JK-24A	ácido fenilborónico
55	(R)-(4-(6-fluoro-4-fenilftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		426,2	427,3	JK-24B	ácido fenilborónico

56	(S)-(4-(6-fluoro-4-fenilftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		426,2	427,3	JK-26	ácido fenilborónico
57	(S)-(4-(4-ciclopropilftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		372,5	373,1	JK-4	ácido ciclopropilborónico
58	(S)-(2-metil-4-(4-(piridin-4-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		409,5	410,2	JK-4	ácido 4-piridilborónico

59	(R)-(3-metil-4-(4-(piridin-4-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona	409,5	410,2	JK-5	ácido 4-piridil-borónico
60	((2S,5R)-4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	452,6	453,1	BSL-5 enantioméricamente puro	ácido 4-(hidroximetil)-fenil-borónico
61	((2R,5S)-4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona	452,6	453,1	BSL-5 enantioméricamente puro	ácido 4-(hidroximetil)-fenil-borónico

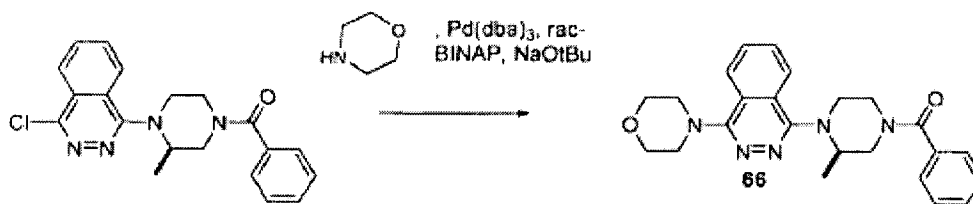
62	((2S,5R)-4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		474,2	475,1	BSL-5 enantio- méricamente puro	ácido 4- cloro-2- fluorofenil- borónico
63	((2R,5S)-4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		474,2	475,1	BSL-5 enantio- méricamente puro	ácido 4- cloro-2- fluorofenil- borónico
64	(2,2-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		422,2	423,3	BSL-7	ácido fenil- borónico

65 (R)-4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo 475,2 476,2 JK-27 4-cianofenilo



Ejemplo 37

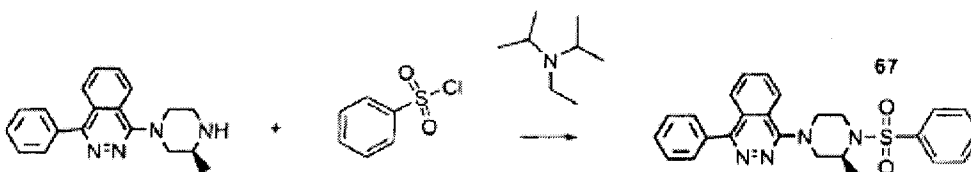
Preparación de (R)-(3-metil-4-(4-morfolinoftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (66)



5 Se preparó el compuesto 66 tal como se describe en el método general E. Se combinaron t-butoxido de sodio (0,0550 g, 0,572 mmol), rac-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno (0,0102 g, 0,0164 mmol), tris(dibencilidena)acetona) dipaladio (0) (0,00749 g, 0,00818 mmol) y (R)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona JK-5 (0,150 g, 0,409 mmol) en un vial con tapón de rosca, se purgaron con argón y se solvataron con morfolina desgasificada (0,142 ml, 1,64 mmol). Se selló el vial de reacción y se agitó a 80°C. Tras 16 h, se llevó la reacción a diclorometano y se cargó directamente sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en columna (elución en gradiente de acetato de etilo a del 40 al 100% en hexanos) proporcionó 66. EM (M+H)⁺ = 418,1.

Ejemplo 38

Preparación de (S)-1-(3-metil-4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)-4-fenilftalazina (67)

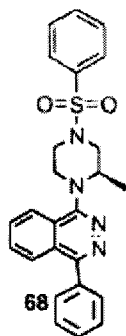


15 Se preparó el compuesto 67 tal como se describe en el método general F. Se disolvió (S)-1-(3-metilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina (JK-8) (150 mg, 0,493 mmol) en DMF (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,400 ml). Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (104 mg, 0,591 mmol) y se agitó la reacción a ta durante 18 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (75 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite marrón.

20 La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-70% dio 67 como un sólido blanquecino. EM (M+H)⁺ = 445,2.

Ejemplo 39

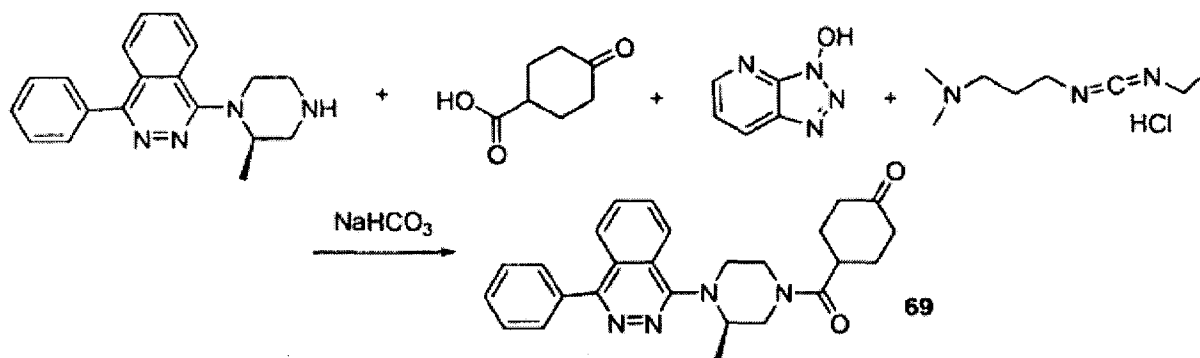
Preparación de (R)-1-(2-metil-4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)-4-fenilftalazina (68)



Se preparó el compuesto 68 tal como se describió en el ejemplo 38 usando JK-10 y cloruro de benceno-sulfonilo. EM (M+H)⁺ = 445,1.

Ejemplo 40

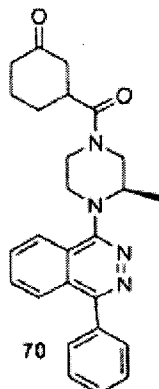
- 5 Preparación de (R)-4-(2-metil-1-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-4-carbonil)ciclohexanona (69)



- 10 Se agitaron (R)-1-(2-metilpiperazin-1-il)-4-fenilftalazina (JK-10) (509 mg, 1,67 mmol), ácido 4-oxociclohexanocarboxílico (261 mg, 1,84 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (273 mg, 2,01 mmol) (HOAt), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (385 mg, 2,01 mmol), bicarbonato de sodio (281 mg, 3,34 mmol) y DMF (6 ml) a ta durante 22 horas. Se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-70% dio un sólido blanquecino, compuesto 69. EM (M+H)⁺ = 429,2.

Ejemplo 41

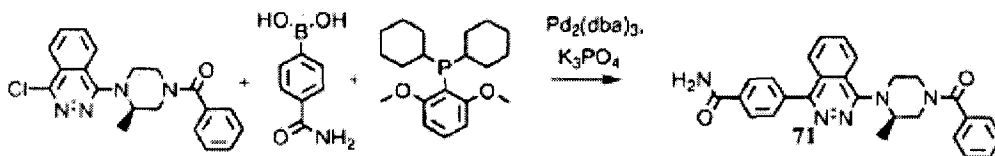
- 15 Preparación de 3-((R)-2-metil-1-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-4-carbonil)ciclohexanona (70)



Se preparó el compuesto 70 tal como se describió en el ejemplo 40 usando sustrato JK-10 y ácido 3-oxociclohexano-carboxílico. EM (M+H)⁺ = 429,2.

Ejemplo 42

Preparación de (R)-4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzamida (71)



5 Se preparó el compuesto 71 según el método general H. Se cargó un tubo de Schlenk de 15 ml con (R)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il(ciclohexil)metanona JK-5 (130 mg, 349 μ mol), ácido 4-carbamoyl-fenilborónico (77 mg, 523 μ mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3,2 mg, 3,5 μ mol), dicitclohexil(2,6-dimetoxifenil)fosfina (2,3 mg, 7,0 μ mol) y fosfato de potasio tribásico (148 mg, 697 μ mol). Se evacuó el recipiente, se rellenoó con argón 5 veces y después se añadió n-butanol previamente desgasificado (1 ml). Se calentó la reacción a 100°C durante 20 horas. Tras enfriar, se añadió la reacción a K₂CO₃ acuoso (10%) y se extrajo tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100% dio un sólido de color amarillo pálido, compuesto 71. EM (M+H)⁺ = 452,2.

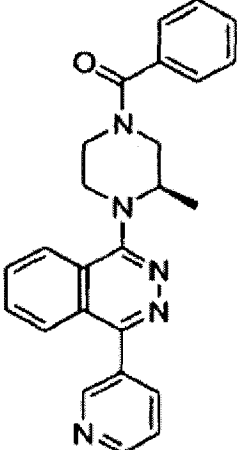
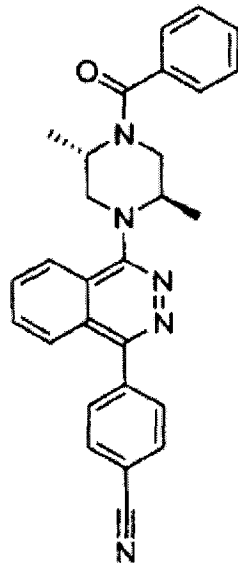
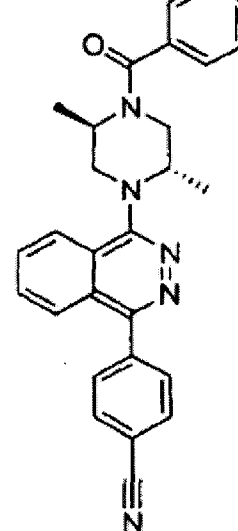
Ejemplo 43

Se prepararon los compuestos resumidos en la tabla 4 tal como se describe en detalle en el ejemplo 42 usando los sustratos apropiados tal como se indica.

15

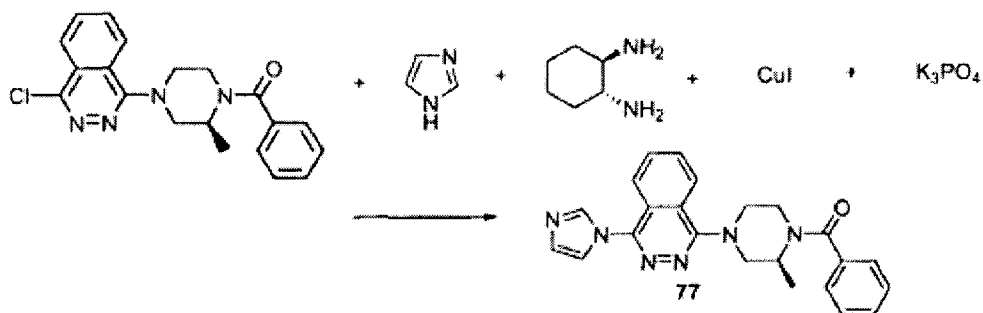
Tabla 4

N.º de comp.	Nombre	Estructura	M calculada	M+1 hallada	Sustrato	Ácido borónico
72	(R)-4-(4-(4-(ciclohexanocarboxil)-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo		439,2	440,2	JK-21	ácido 4-cianofenilborónico
73	((S)-2-metil-4-(4-(piridin-3-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		409,5	410,2	JK-4	ácido 3-piridilborónico

74	((R)-3-metil-4-(4-(piridin-3-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona		409,5	410,2	JK-5	ácido 3-piridilborónico
75	4-(4-((2R,5S)-4-benzoil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzocnitrilo		447,5	448,1	BSL-5 enantio- méricamente puro	ácido 4-cianofenilborónico
76	4-(4-((2S,5R)-4-benzoil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzocnitrilo		447,5	449,2	BSL-5 enantio- méricamente puro	ácido 4-cianofenilborónico

Ejemplo 44

Preparación de ((S)-4-(4-(1H-imidazol-1-il)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (77)



5 Se preparó el compuesto 77 tal como se describe en el método general I. Se cargó un tubo Schlenk de 15 ml con (S)-4-(4-cloroftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il(fenil)metanona JK-4 (100 mg, 0,273 mmol), 1H-imidazol (22,3 mg, 0,328 mmol), yoduro de cobre (I) (2,6 mg, 0,0136 mmol), fosfato de potasio (122 mg, 0,573 mmol), trans-ciclohexanodiamina (3,3 μ l, 0,0273 mmol) y dioxano (0,75 ml). Se evacuó el recipiente, se rellenoó con argón 5 veces y después se calentó a 110°C durante 22 horas. Tras enfriar, se llevó entonces la reacción a acetato de etilo (80 ml) y se lavó con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo.

10 La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100% dio un sólido blanco, compuesto 77. EM (M+H)⁺ = 399,2.

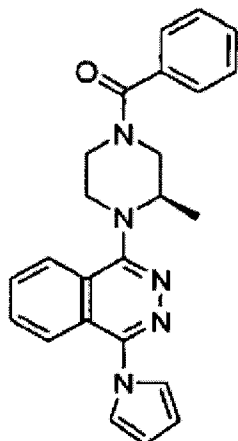
Ejemplo 45

Se prepararon los compuestos resumidos en la tabla 5 tal como se describe en detalle en el ejemplo 44 usando los sustratos apropiados tal como se indica.

Tabla 5

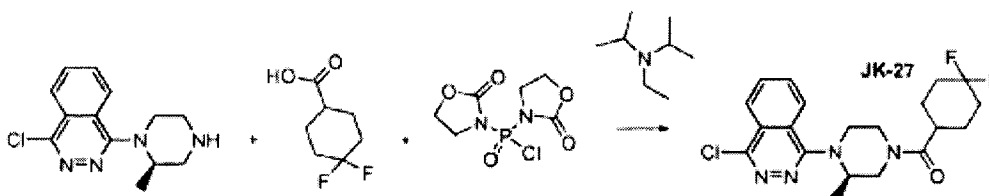
N.º de comp.	Nombre	Estructura	M calculada	M+1 hallada	Precursor	Heterociclo
78	((R)-4-(4-(1H-pirazol-1-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		398,2	399,2	JK-5	1H-pirazol
79	((R)-4-(4-(1H-indol-1-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona		447,2	448,2	JK-5	1H-indol

80 (R)-(4-(4-(1H-pirrol-1-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona 397,2 398,3 JK-5 1H-pirrol



Ejemplo 46 (ejemplo de referencia)

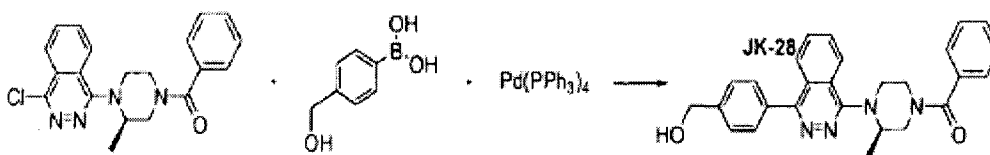
Preparación de (R)-(4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(4,4-difluorociclohexil)metanona (JK-27)



5 Se agitaron ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (386 mg, 2,35 mmol) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico (624 mg, 2,45 mmol), DMF (4 ml) y trietilamina (0,57 ml) a TA durante 2 minutos. Se añadió (R)-1-cloro-4-(2-metilpiperazin-1-il)ftalazina (JK-2) (537 mg, 2,04 mmol) y se agitó la reacción a ta durante 24 horas. Después se llevó la reacción a acetato de etilo (80 ml), se lavó con K_2CO_3 acuoso (10%), agua y después cloruro de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un aceite marrón. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-70% dio un sólido blanquecino, JK-27. EM $(M+H)^+$ = 409,1.

Ejemplo 47

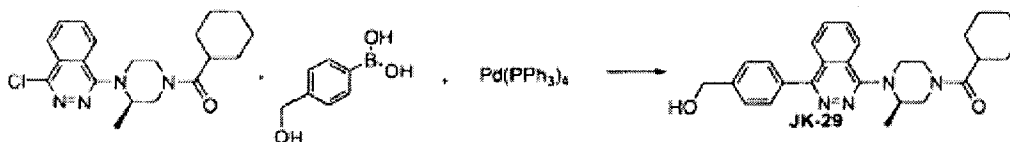
Preparación de (R)-(4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-28)



15 Se disolvieron (R)-(4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-5) (150 mg, 0,409 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (93,2 mg, 0,613 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,6 mg, 0,023 mmol) en tolueno (4 ml) y carbonato de sodio acuoso (2,0 M, 0,400 ml) bajo una atmósfera de argón. Se calentó la reacción a 100°C durante 15 horas, después se enfrió y se llevó a acetato de etilo (80 ml). Tras lavar con K_2CO_3 acuoso (10%), agua y después cloruro de sodio saturado, se secaron las fases orgánicas ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100% dio un sólido de color amarillo pálido, JK-28. EM $(M+H)^+$ = 439,2.

Ejemplo 48

Preparación de (R)-ciclohexil(4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)metanona (JK-29)

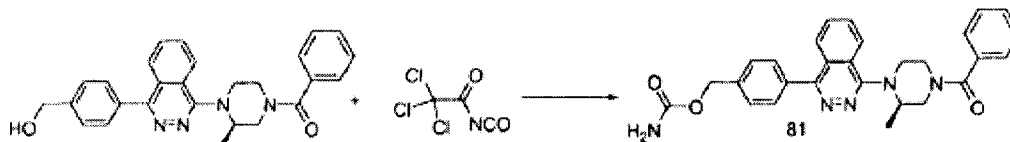


Se disolvieron (R)-(4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(ciclohexil)metanona (JK-21) (150 mg, 0,402 mmol),

- 5 ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (85,6 mg, 0,563 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,6 mg, 0,0201 mmol) en tolueno (5 ml) y carbonato de sodio acuoso (2,0 M, 0,500 ml) bajo una atmósfera de argón. Se calentó la reacción a 100°C durante 23 horas, después se enfrió y se llevó a acetato de etilo (80 ml). Tras lavar con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado, se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100% dio un sólido de color amarillo pálido, JK-29. EM (M+H)⁺ = 445,4.

Ejemplo 49

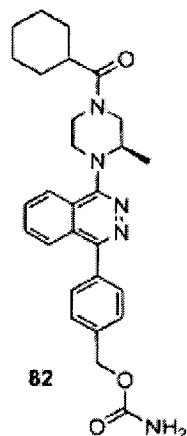
Preparación de carbamato de (R)-(4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)fenil)metilo (81)



- 10 Se preparó el compuesto 81 tal como se describe en el método general K. Se disolvió (R)-(4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-28) (125 mg, 0,285 mmol) en cloroformo (2,50 ml). Se añadió isocianato de 2,2,2-tricloroacetilo (40,5 µl, 0,342 mmol) y se agitó la reacción a ta durante 80 minutos. Se adsorbió la reacción sobre alúmina (Brockmann II, 3 g) y tras 2 horas se eluyó con metanol al 10% en diclorometano. Se evaporó la disolución resultante para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-45% dio un sólido de color amarillo pálido, compuesto 81. EM (M+H)⁺ = 482,2.

Ejemplo 50

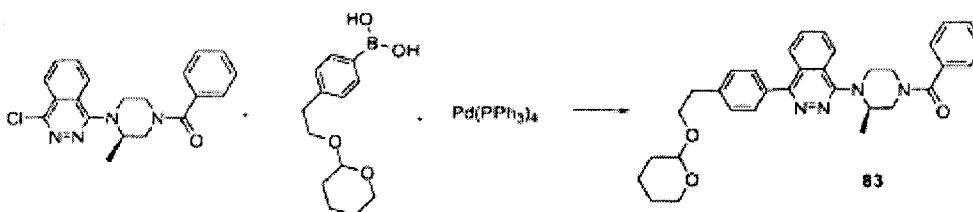
Preparación de carbamato de (R)-(4-(4-(4-(ciclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)fenil)metilo (82)



- 20 Se preparó el compuesto 82 tal como se describió en el ejemplo 49 usando JK-29. EM (M+H)⁺ 488,2.

Ejemplo 51

Preparación de ((R)-3-metil-4-(4-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (83)

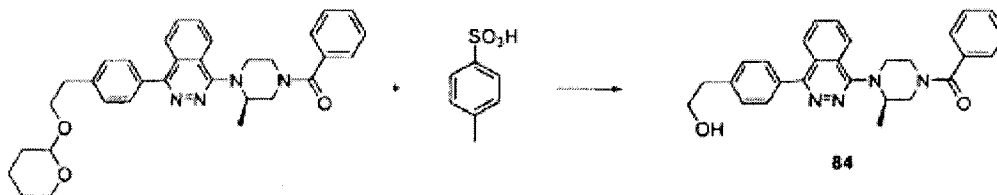


- 25 Se disolvieron (R)-(4-(4-cloroftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (JK-5)(200 mg, 0,545 mmol), ácido 4-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)fenilborónico (136 mg, 0,545 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (31,5 mg, 0,0273 mmol) en tolueno (4 ml) y carbonato de sodio acuoso (2,0M, 0,400 ml) bajo una atmósfera de argón. Se calentó la reacción a 100°C durante 15 horas, se enfrió hasta ta y se llevó a acetato de etilo (80 ml). Tras lavar con K₂CO₃ acuoso (10%), agua y cloruro de sodio saturado, se secaron las fases orgánicas (MgSO₄) y se evaporaron

para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de hexanos/acetato de etilo al 0-100% dio un sólido de color amarillo pálido, compuesto 83. EM (M+H)⁺ = 537,4.

Ejemplo 52

Preparación de (R)-(4-(4-(4-(2-hidroxietil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona (84)



10 Se disolvieron ((R)-3-metil-4-(4-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona (122 mg, 0,227 mmol) 83 y ácido p-toluenosulfónico (130 mg, 0,682 mmol) en metanol (4 ml) y se agitaron a ta durante 1,5 horas. Se añadió la reacción a 35 ml de K₂CO₃ acuoso (10%) y se extrajo tres veces con porciones de 30 ml de diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un sólido de color amarillo pálido, compuesto 84. EM (M+H)⁺ = 453,2.

Ejemplo 53

Actividad de receptor Smoothened

15 Se evaluó la actividad antagonista de compuestos para Smoothened de ratón midiendo la inhibición de la actividad luciferasa en células NIH-3T3 estimuladas con Shh transfectadas de manera estable con un constructo indicador de luciferasa con 5 sitios de unión a GLI en el sentido de 5' de un promotor basal, de manera similar a métodos descritos por otros (Chen *et al.* (2002) PNAS 99 14071-14076; Taipale *et al.* (2000) Nature 406 1005-1009). Se evaluó la actividad antagonista de compuestos sobre Smoothened humano midiendo la inhibición de la transcripción de GLI1 en células HEPM estimuladas con Shh (American Type Culture Collection, Manassas, VA, EE.UU.), de manera similar a métodos descritos por otros. Véase la patente estadounidense 6.613.798. Para este trabajo, se midió la transcripción de GLI1 en células HEPM usando un ensayo Quantigene específico para GLI1 (Panomics Inc., 20 Fremont, CA, EE.UU.) en lugar de métodos basados en PCR.

Todos los compuestos mostrados a modo de ejemplo demostraron actividad antagonista de 1 μM o menos.

Ejemplo 54

Actividad antagonista de Smoothened *in vivo*

25 Se ha demostrado que la depilación induce la ruta de Hh en la piel de ratón, incluyendo un aumento de la transcripción del gen de Gli1. Paladini *et al.* (2005) J Invest Dermatol 125:638-646. Para este trabajo, se depilaron los ratones usando tiras de cera (Sally Hansen, Del Laboratories, Inc, Uniondale, NY). Cinco días tras la depilación, se administraron a los ratones dosis orales de compuesto o vehículo. Seis horas tras la administración del compuesto, se sacrificaron los animales y se recogieron muestras de piel. Se purificó ARN a partir de las muestras de piel usando un kit de aislamiento de miARN mirVana (Ambion, Austin, TX). Se preparó ADNC a partir del ARN y se determinaron los niveles de expresión de Gli 1 mediante PCR cuantitativa en tiempo real, con respecto al gen de referencia de RGS. Tal como se ilustra en la tabla 6, los compuestos de la invención redujeron la expresión de Gli 1 en comparación con el vehículo, demostrando así la inhibición de la señalización de Smoothened *in vivo*.

Tabla 6

35 Expresión de Gli1 en pieles de ratón tras la administración de dosis de compuesto

Compuesto	Dosis (mg/kg)	[razón de Gli1/RGS, compuesto] / [razón de Gli1/RGS, vehículo]
5	100	0,41
23	50	0,33

Ejemplo 55

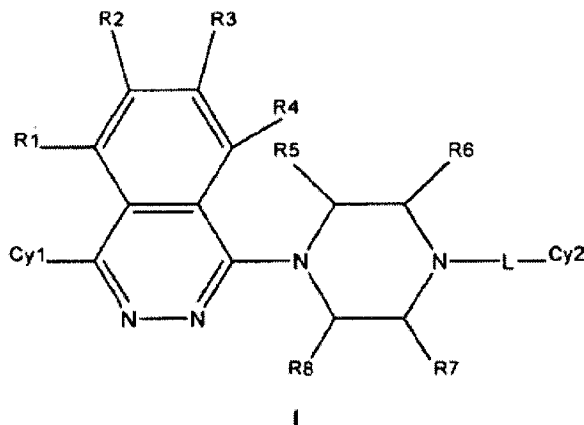
Actividad antitumoral *in vivo*

40 Se demostró la actividad antitumoral del compuesto 23 usando un modelo de aloinjerto de meduloblastoma de ratón (Sasai, K. *et al.* (2006) Cancer Research 66:4215-4222). En resumen, se implantaron por vía subcutánea meduloblastomas de ratones Ptch^{+/+} p53^{-/-} en ratones inmunocomprometidos y se usaron pases posteriores de estos aloinjertos de tumor para someter a prueba el compuesto. Para estudios del compuesto, se trataron animales que tenían tumores con un tamaño promedio de 200 mm³ con vehículo o con compuesto 23 10 mg/kg con un

calendario de una dosis al día durante un total de 6 días. El tratamiento dio como resultado una reducción del >99% en el tamaño tumoral con respecto al control de vehículo tras 6 días de tratamiento, véanse las figuras 1 y 2.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 Cy¹ es un sistema de anillos parcial o completamente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o
bicíclico de 6-12 miembros, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono
1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, y en el que cada anillo del sistema
de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes, en el que los
10 sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₁₋₈, alquinilo C₁₋₈, haloalquilo
C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -R^cOC(=O)NR^aR^b, -R^cOH,
-C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₈, haloalquilo
C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c,
-NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c;

- 15 R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo,
-C(=O)OR^a, -R^cOH, -OR^c, -NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^aR^b, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c,
-NR^aS(=O)_mR^c, -S(=O)_mNR^aR^b y S(=O)_mR^c, siempre que al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ no sea H;

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

- 20 m es 1 ó 2;

L es -C(=O)-, -S(=O)_m- o -CH₂-;

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

en los que el término "alquilo" indica un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, o cíclico que
tiene C₁-C₈ átomos de carbono,

- 30 el término "alquenilo" indica un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene C₂-C₈
átomos de carbono y al menos un doble enlace,

el término "heteroátomo" indica un oxígeno, nitrógeno, azufre o silicio,

el término "arilo" indica un sistema de anillos hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de
6 a 14 miembros,

- 35 el término "heteroarilo" indica un anillo de heterociclo aromático de 5 a 14 miembros y que tiene al menos
un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que contiene al menos un átomo de carbono, incluyendo
sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos,

- el término "heterociclilo" indica un sistema de anillos de 3 a 14 miembros, que está o bien saturado, insaturado o bien es aromático y que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, y
- 5 en los que los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos pueden abarcar el heterociclo o heteroarilo condensado con un anillo de benceno.
2. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^1 es arilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes.
- 10 3. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes, en el que el término "cicloalquilo" indica una versión cíclica de "alquilo".
4. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes.
- 15 5. Compuesto según la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^1 es fenilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes.
6. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy^1 es naftilo, furanilo, benzopuranilo, tienilo, imidazolilo, triazolilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, indolinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, morfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirazonilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, pirrolilo, piperazinilo, piperadinilo, piridazinilo, ftalazinilo, azetidino, quinolinilo, quinazolinilo, dihidroquinolinilo, isoquinolinilo o cinolinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes.
- 20 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} , ciano, hidroxilo y halógeno.
8. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-6} y halógeno.
- 30 9. Compuesto según la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno H.
10. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , siempre que al menos uno de R^5 , R^6 , R^7 y R^8 no sea H.
- 35 11. Compuesto según la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 , R^6 , R^7 son cada uno H y R^8 es alquilo C_{1-6} .
12. Compuesto según la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^7 son cada uno H y R^6 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} .
- 40 13. Compuesto según la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 , R^7 y R^8 son cada uno H y R^6 es alquilo C_{1-6} .
14. Compuesto según la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 , R^6 y R^8 son cada uno H y R^7 es alquilo C_{1-6} .
15. Compuesto según la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 , R^7 y R^8 son cada uno H y R^5 es alquilo C_{1-6} .
- 45 16. Compuesto según la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^7 son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} y R^6 y R^8 son cada uno H.
17. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es $-C(=O)-$ o $-CH_2-$.
- 50 18. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es $-S(=O)_2-$.

19. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy² es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes,
- 5 en el que el término "heterocicloalquilo" indica un radical hidrocarbonado cíclico estable, que consiste en de 1 a 8 átomos de carbono y desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, en el que los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado.
20. Compuesto según la reivindicación 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes.
- 10 21. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy² es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes.
22. Compuesto según la reivindicación 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que arilo es fenilo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes.
- 15 23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, hidroxilo y oxo.
24. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de
- 20 (2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)-(tiofen-2-il)-metanona,
 (2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 fenil(5-(4-fenil-ftalazin-1-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]-heptan-2-il)metanona,
 (3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona,
- 25 (4-(4-(4-clorofenil)-ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2-metil-4-(4-p-tolil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(3,4-diclorofenil)-ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona,
 2,6-dimetil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona,
- 30 (2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(piridin-3-il)metanona,
 (2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(piridin-4-il)metanona,
 (2-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(tiazol-2-il)metanona,
 ciclopentil(3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)metanona,
 ciclopropil(3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)metanona,
- 35 ciclohexil(3-metil-4-(4-fenil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)metanona,
 2-metil-4-(4-(piridin-2-il)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 3-metil-4-(4-(piridin-2-il)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (3-metil-4-(4-p-tolil-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)-metanona,
 (4-(4-(4-clorofenil)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona,
- 40 (4-(4-(4-terc-butilfenil)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (3-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-(4-isopropilfenil)-ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,

- 4-(4-(benzofuran-2-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona,
 4-(4-(benzofuran-2-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)-metanona,
 (2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 5 2,5-dimetil-4-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)-ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2-metil-4-(4-(4-vinilfenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 10 4-(4-(2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 15 4-(4-(2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 1-bencil-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-2-ona,
 (4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzoato de metilo,
 (4-(4-(4-(dimetilamino)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 20 1-benzoil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-2-carboxilato de metilo,
 2,5-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo,
 (4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (3-metil-4-(4-(4-morfolinofenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 25 (4-(4-(4-hidroxifenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 ciclohexil(4-(4-(4-fluorofenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)metanona,
 (3-metil-4-(7-nitro-4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (3-metil-4-(6-nitro-4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 ciclohexil(4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)metanona,
 30 (4-(7-fluoro-4-fenilftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(6-fluoro-4-fenilftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(6-fluoro-4-fenilftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-ciclopropilftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2-metil-4-(4-(piridin-4-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 35 (3-metil-4-(4-(piridin-4-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-(4-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,

- (4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)ftalazin-1-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 (2,2-dimetil-4-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-(4,4-difluorociclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo,
 5 (3-metil-4-(4-morfolinoftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 1-(3-metil-4-(fenilsulfonyl)piperazin-1-il)-4-fenilftalazina,
 1-(2-metil-4-(fenilsulfonyl)piperazin-1-il)-4-fenilftalazina,
 4-(2-metil-1-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-4-carbonil)ciclohexanona,
 3-(2-metil-1-(4-fenilftalazin-1-il)piperazin-4-carbonil)ciclohexanona,
 10 4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzamida,
 4-(4-(4-(ciclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo,
 2-metil-4-(4-(piridin-3-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 3-metil-4-(4-(piridin-3-il)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(4-benzoil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo,
 15 4-(4-(4-benzoil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)benzonitrilo,
 4-(4-(1H-imidazol-1-il)ftalazin-1-il)-2-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(1H-pirazol-1-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(1H-indol-1-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 4-(4-(1H-pirrol-1-il)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 20 carbamato de (4-(4-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)fenil)metilo,
 carbamato de (4-(4-(4-(ciclohexanocarbonil)-2-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1-il)fenil)metilo,
 3-metil-4-(4-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)fenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)(fenil)metanona, y
 4-(4-(4-(2-hidroxietil)fenil)ftalazin-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanona,
 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 25. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 ó 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.
26. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de cáncer o angiogénesis, o para reducir el flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto.
- 30 27. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar cáncer o angiogénesis, o para reducir el flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto.
28. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 26 ó 27, en el que el cáncer es cáncer de páncreas, carcinoma de células basales, meduloblastoma, síndrome de Gorlin, cáncer de próstata o carcinoma de pulmón.
- 35 29. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 26 ó 27, en el que el uso en el tratamiento de cáncer comprende además administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos y agentes de tipo interferón.
30. Compuesto para su uso o uso según la reivindicación 26 ó 27, en el que el sujeto para el tratamiento de cáncer es un ser humano.

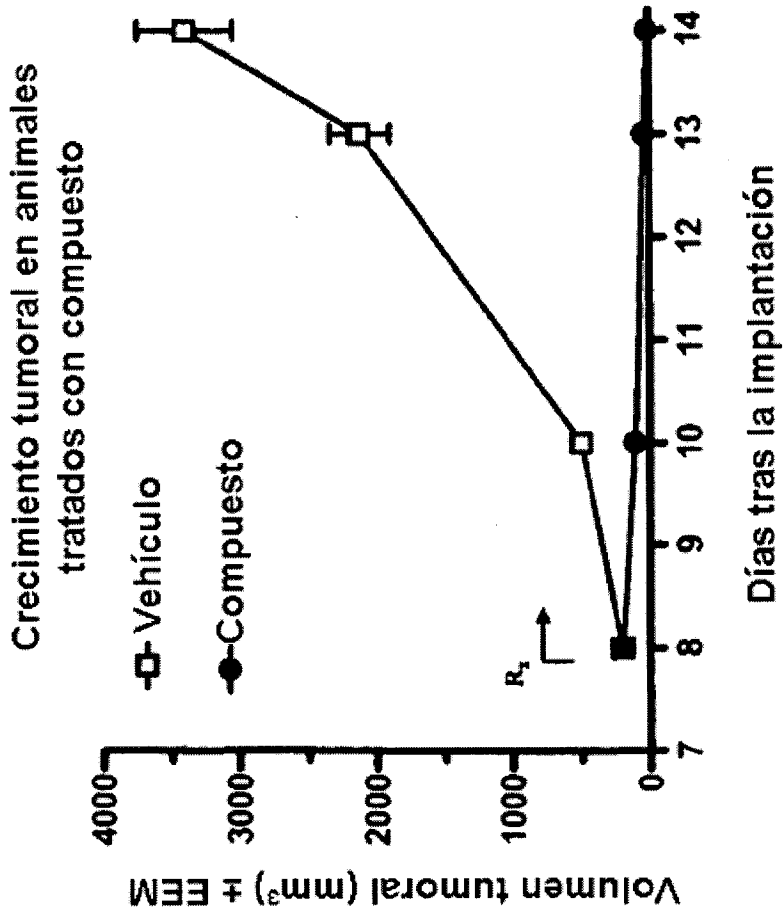


Figura 1

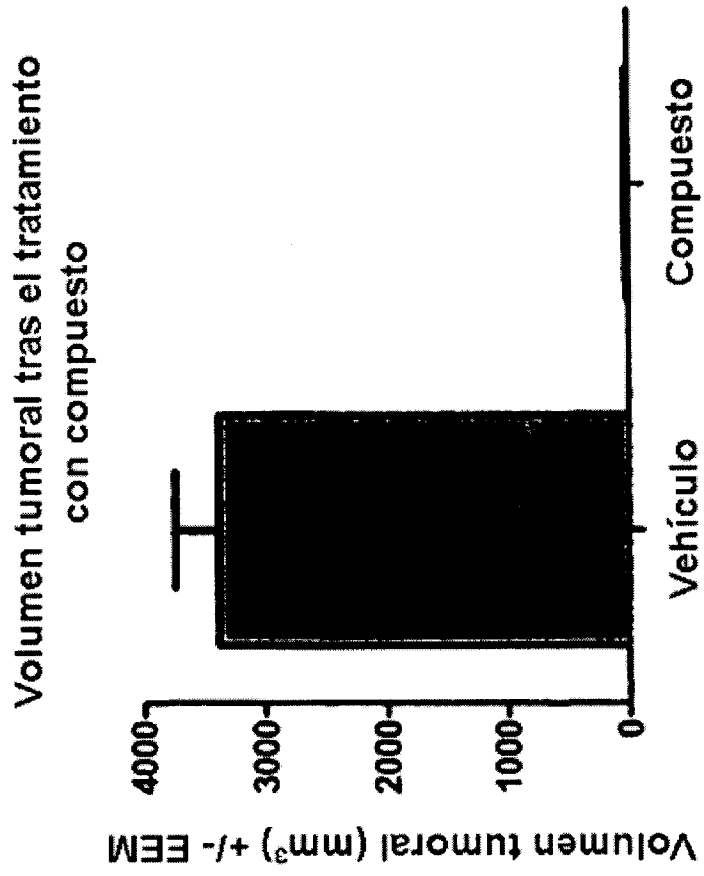


Figura 2