

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 002**

51 Int. Cl.:

C07D 213/65 (2006.01)

C07D 237/22 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A01N 43/58 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2008 E 08724621 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2120578**

54 Título: **Compuestos inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

19.01.2007 US 881791 P

19.01.2007 US 881792 P

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

09.03.2015

73 Titular/es:

**XCOVERY, INC. (100.0%)
501 SOUTH FLAGLER DRIVE SUITE 501
WEST PALM BEACH, FL 33401, US**

72 Inventor/es:

LIANG, CONGXIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 531 002 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 inhibidores de quinasa

5 **Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de las Solicitudes de Estados Unidos con Números de Serie 60/881.791 y 60/881.792, ambas presentadas el 19 de enero de 2007.

10 **Campo Técnico de la Invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridina y piridazina, sus sales, solvatos, hidratos y polimorfos de los mismos. La invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y el uso de tales composiciones en métodos para tratar enfermedades y afecciones asociadas con la modulación de proteína quinasa.

15 **Antecedentes de la Invención**

Las proteínas quinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo de restos de tirosina, serina, y treonina de proteínas. Muchos aspectos de la vida celular (por ejemplo, crecimiento celular, diferenciación, proliferación, ciclo celular y supervivencia) dependen de actividades de proteína quinasa. Además, la actividad anómala de proteína quinasa se ha relacionado con un receptor de trastornos tales como cáncer e inflamación. Por lo tanto, se ha dirigido un esfuerzo considerable para identificar modos para modular actividades de proteína quinasa. En particular, se han hecho muchos intentos para identificar moléculas pequeñas que actúan como inhibidores de proteína quinasa.

El proto-oncogén c-Met codifica el receptor Met de tirosina quinasa. El receptor Met es un complejo dimérico glicosilado de 190 kDa formado por una cadena alfa de 50 kDa unida por fuentes disulfuro a una cadena beta de 145 kDa. La cadena alfa se encuentra en medio extracelular mientras que la cadena beta contiene dominios transmembrana y citosólicos. Met se sintetiza como un precursor y se escinde de forma proteolítica para producir subunidades alfa y beta maduras. Presenta similitudes estructurales con las semaforinas y las plexinas, una familia receptora de ligandos que está implicada en la interacción célula-célula. El ligando para Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un miembro de la familia del factor de dispersión y presenta cierta homología con plasminógenos [Longati, P. *et al.*, *Curr. Drug Targets* 2001, 2, 41-55]; Trusolino, L. y Comoglio, P. *Nature Rev. Cancer* 2002, 2, 289-300].

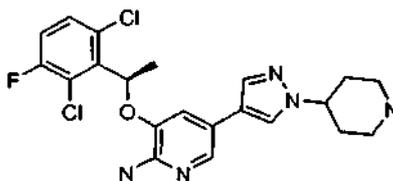
Met funciona en la tumorigénesis y en la metástasis tumoral. La expresión de Met junto con su ligando HGF es transformante, tumorigénica, y metastásica (Jeffers, M. *et al.*, *Oncogene* 1996, 13, 853-856; Michieli, P. *et al.*, *Oncogene* 1999, 18, 5221-5231). MET se sobreexpresa en un porcentaje significativo de cánceres humanos y se amplifica durante la transición entre tumores primarios y metástasis. Numerosos estudios han correlacionado la expresión de c-MET y/o HGF/SF con la progresión de la patología de diferentes tipos de cáncer (incluyendo cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel, y huesos). Además, se ha mostrado que la sobreexpresión de c-MET o HGF se correlacionan con malos diagnósticos y resultados de la enfermedad en una serie de cánceres humanos principales que incluyen pulmón, hígado, gástrico, y mama. c-MET también se ha implicado directamente en cánceres sin un régimen de tratamiento satisfactorio tales como cáncer pancreático, glioma, y carcinoma hepatocelular.

Los mutantes de Met que presentan aumento de la actividad de quinasa se han identificado en formas tanto hereditarias como esporádicas de carcinoma renal papilar (Schmidt, L. *et al.*, *Nat. Genet.* 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997, 94, 11445-11500). Se ha observado que HGF/Met inhibe la anoikis, muerte celular programada (apoptosis) inducida por suspensión, en células de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. La resistencia a la anoikis o supervivencia independiente del anclaje es un marcador característico de la transformación oncogénica de células epiteliales (Zeng, Q. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 25203-25208).

Se observa aumento de la expresión de Met/HGF en muchos tumores metastásicos que incluyen colon (Fazekas, K. *et al.*, *Clin. Exp. Metastasis* 2000, 18, 639-649), mama (Elliott, B. E. *et al.*, 2002, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 91-102), próstata (Knudsen, B. S. *et al.*, *Urology* 2002, 60, 1113-1117), pulmón (Siegfried, J. M. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.* 1998, 66, 1915-1918), y gástrico (Amemiya, H. *et al.*, *Oncology* 2002, 63, 286-296). La señalización de HGF-Met también se ha asociado con el aumento del riesgo de aterosclerosis (Yamamoto, Y. *et al.*, *J. Hypertens.* 2001, 19, 1975-1979; Morishita, R. *et al.*, *Endocr. J.* 2002, 49, 273-284) y aumento de la fibrosis del pulmón (Crestani, B. *et al. Lab. Invest.* 2002, 82, 1015-1022).

Se han informado 2-amino-piridinas, tales como PF-2341066, como inhibidores potentes del receptor HGF de tirosina quinasa (c-Met) (J. G. Christensen, *et al. Abstract LB-271*, encuentro de AACR de 2006; H. Y. Zou *et al. Cancer Res* 2007; 67: 4408; divulgaciones de patente: WO 2004076412, WO 2006021881, WO 2006021886).

PF-234,1066

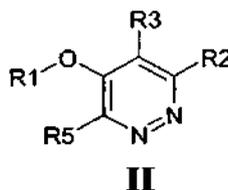


Dado que aún existe la necesidad de opciones de tratamiento para enfermedades mediadas por quinasas, se desea crear enfoques nuevos y alternativos para dirigir el tratamiento y la prevención de enfermedad, trastornos, o síntomas de las mismas.

Sumario de la Invención

La invención se refiere a compuestos derivados de piridina y piridazina, composiciones que comprenden los compuestos, y métodos para usar los compuestos y composiciones de compuestos. Los compuestos y las composiciones que los comprenden son útiles para tratar o prevenir enfermedades o síntomas de enfermedad, incluyendo las mediadas por o asociadas con actividad de modulación de proteína quinasa.

La presente invención resuelve los problemas que se han expuesto anteriormente proporcionando un compuesto aislado de Fórmula II:



o una sal, hidrato, o solvato del mismo; en la que:

R₁ es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z¹ independientes;
R₂ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, o -C(O)NH₂, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z² independientes;
R₃ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, o alquilamino;

R₅ es hidrógeno, NH₂, o CH₃;

Cada Z¹ y Z² es independientemente halógeno, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, metilendioxi, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, oxo, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR¹⁵, (CH₂)_nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷, en los que n es independientemente 0-6 inclusive;

Cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

Cada R¹⁶ es independientemente hidrógeno, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

Cada R¹⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

Los compuestos de la presente invención, y composiciones que los comprenden, son útiles para tratar o reducir la gravedad de enfermedades, trastornos, o síntomas de las mismas, moduladas por proteína quinasa, es decir, trastornos tratados de forma eficaz con inhibidores de proteína quinasas, por ejemplo, c-met y ron.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso en un método para tratar una enfermedad o síntoma de enfermedad en un sujeto con necesidad del mismo que incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento, o sal farmacéutica, solvato o hidrato del mismo (o composición del mismo). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser cualquiera de los modulados por una proteína quinasa (por ejemplo, c-met, ron). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser, por ejemplo, cáncer o enfermedad o trastorno de proliferación (por ejemplo, incluyendo los que se describen en el presente documento).

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

Los términos "mejorar" y "tratar" se usan indistintamente y ambos se refieren a disminuir, suprimir, atenuar, reducir, detener, o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno que se

describe en el presente documento).

Por "enfermedad" se hace referencia a cualquier afección o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, tejido, u órgano.

Por "marcador" se hace referencia a cualquier alteración que se asocia con una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, cualquier proteína o polinucleótido que tiene una alteración en el nivel de expresión o actividad que está asociada con una enfermedad o trastorno.

En la presente divulgación, "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de Patentes de Estados Unidos y puede hacer referencia a "incluye", "que incluye", y similares; "que consiste básicamente en" o "consiste básicamente" del mismo modo tiene un significado que se le atribuye en la ley de Patentes de Estados Unidos y la expresión es abierta, lo que permite la presencia de más de lo que se mencionan siempre y cuando las características básicas o nuevas de lo que se está mencionando no cambie con la presencia de más de lo que se está mencionando, pero excluye realizaciones de la técnica anterior.

El término "compuesto", tal como se usa en el presente documento, también pretende incluir sales de un compuesto de fórmulas en el presente documento. El término también incluye cualquier solvato e hidrato de cualquiera de los mencionados anteriormente. La mención específica de "solvato" o "hidrato" en determinados aspectos de la invención descritos en la presente solicitud no se interpretarán como una omisión pretendida de estas formas en otros aspectos de la invención cuando se usa el término "compuesto" sin mención de estas otras formas.

Se forma una sal de un compuesto de la presente invención entre un grupo ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización preferente, el compuesto es una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un componente es decir, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuado para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas y similares, y están de acuerdo con una relación razonable de beneficio/riesgo. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica que, después de su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto o un profármaco de un compuesto de la presente invención.

Los ácidos usados normalmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, salicílico, tartárico, bitartárico, ascórbico, maleico, besílico, fumárico, glucónico, glucurónico, fórmico, glutámico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, oxálico, para-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y acético, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Por lo tanto, tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y sales similares. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables preferentes incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

Las más adecuadas para formar sales farmacéuticamente aceptables con grupos funcionales ácidos de profármacos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialquilaminas sin sustituir o sustituidas con hidroxil; dicitclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi- alquil aminas inferiores), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N,-di-alkil inferior-N-(hidroxialquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hidrato" se refiere a un compuesto que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un compuesto que incluye

adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

La expresión "básicamente libre de otros estereoisómeros" tal como se usa en el presente documento se refiere a que están presentes menos de un 25 % de otros estereoisómeros, preferentemente menos de un 10 % de otros estereoisómeros, más preferentemente menos de un 5 % de otros estereoisómeros y lo más preferentemente menos de un 2 % de otros estereoisómeros, o menos de un "X" % de otros estereoisómeros (en el que X es un número entre 0 y 100, inclusive). En la técnica se conocen bien métodos para obtener o sintetizar diastereómeros y se pueden aplicar como practicables a compuestos finales o a material de partida o compuestos intermedios. Otras realizaciones son aquéllas en las que el compuesto es un compuesto aislado. La expresión "al menos un X % enriquecido enantioméricamente" tal como se usa en el presente documento se refiere a que al menos un X % del compuesto es una forma enantiomérica individual, en la que X es un número entre 0 y 100, inclusive.

La expresión "compuestos estables", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la preparación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines que se detallan en el presente documento (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, compuestos intermedios para uso en producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios que se pueden aislar o almacenar, tratamiento de una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

"Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "alq" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (inclusive). El término "arilalquilo" se refiere a un resto en el que un átomo de hidrógeno de alquilo se sustituye con un grupo arilo. El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace. Cuando un grupo alquenilo se une a un átomo de nitrógeno, es preferente que tal grupo no se una directamente a través de un carbono que porte un doble enlace.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "alquilendioxo" se refiere a una especie divalente de la estructura -O-R-O-, en la que R representa un alquileo.

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal ramificada de 2 a 10, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace. Cuando un grupo alquinilo se une a un átomo de nitrógeno, es preferente que tal grupo no se una directamente a través de un carbono que porta un triple enlace.

El término "alquileno" se refiere a un puente de cadena lineal divalente de 1 a 5 átomos de carbono conectado con enlaces sencillos (por ejemplo, $-(CH_2)_x-$, en el que x es de 1 a 5), que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior.

El término "alquenileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces que se conecta con enlaces sencillos y que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los grupos alquenileno a modo de ejemplo son $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ y $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.

El término "alquinileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene un triple enlace en el mismo, se conecta con enlaces sencillos, y puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los grupos alquinileno a modo de ejemplo son $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)C\equiv C-$ y $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$.

Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquenilo" tal como se usan en el presente documento incluyen grupos hidrocarburo cíclicos saturados y parcialmente insaturados, respectivamente, que tienen de 3 a 12 carbonos, preferentemente de 3 a 8 carbonos, y más preferentemente de 3 a 6 carbonos.

Los términos "Ar" o "arilo" se refieren a grupos cíclicos aromáticos (por ejemplo sistemas de anillos monocíclicos de 6 miembros, bicíclicos de 10 miembros o tricíclicos de 14 miembros) que contienen de 6 a 14 átomos de carbono. Los grupos arilo a modo de ejemplo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) de 5 a 12 átomos en el anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, siendo los átomos restantes en el anillo C, y, además, que tiene un sistema de electrones pi totalmente conjugados, en el que 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol,

pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, isoquinolina, purina y carbazol.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 12 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, en los que 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. El grupo heterocíclico se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos.

El término "heterociclilo" se refiere a grupos cíclicos totalmente saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 12 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, en los que 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Cada anillo del grupo heterociclilo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. El grupo heterociclilo se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos.

El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en cualquier grupo funcional que se describe en el presente documento, por ejemplo, grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo en cualquier átomo de ese grupo. Los sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a halógeno, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, 1,2-metilendioxi, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, oxo, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR¹⁵, (CH₂)_nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷, en los que n es independientemente 0-6 inclusive. Cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆. Cada R¹⁶ es independientemente hidrógeno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada R¹⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo y alquilo C₁-C₄ en cada R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, OH, alcoxi C₁-C₄, NH₂, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, o 1,2-metilendioxi.

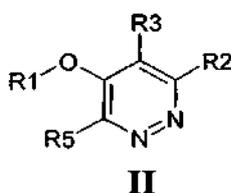
El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonil cuando se unía carbono, un N-óxido cuando se une al nitrógeno, y un sulfóxido o sulfona cuando se une a azufre.

El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente con sustituyentes.

La mención de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable en forma de cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La mención de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización en forma de cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o porción de la misma.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto se producen como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen de forma expresa en la presente invención. Los compuestos de la presente invención también se pueden representar en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye de forma expresa todas las formas tautoméricas de los compuestos que se describen en el presente documento. Todas estas formas isoméricas de tales compuestos se incluyen de forma expresa en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos que se describen en el presente documento se incluyen de forma expresa en la presente invención.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:



o una sal, hidrato, o solvato del mismo; en la que:

R₁ es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z¹ independientes;
 R₂ es arilo, heteroarilo, heterociclilo o -C(O)NH₂, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z² independientes;
 R₃ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, o alquilamino;

R₅ es hidrógeno, NH₂, o CH₃;

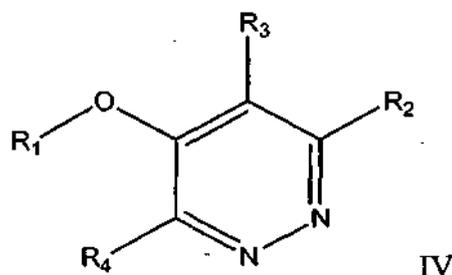
Cada Z¹ y Z² es independientemente halógeno, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, metilendioxi, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, oxo, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)nOH, (CH₂)nOR¹⁵, (CH₂)nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷, en los que n es independientemente 0-6 inclusive;

Cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

Cada R¹⁶ es independientemente hidrógeno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

Cada R¹⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

En otro aspecto, el compuesto es un compuesto aislado de Fórmula IV:



o una sal, hidrato, o solvato del mismo; en la que:

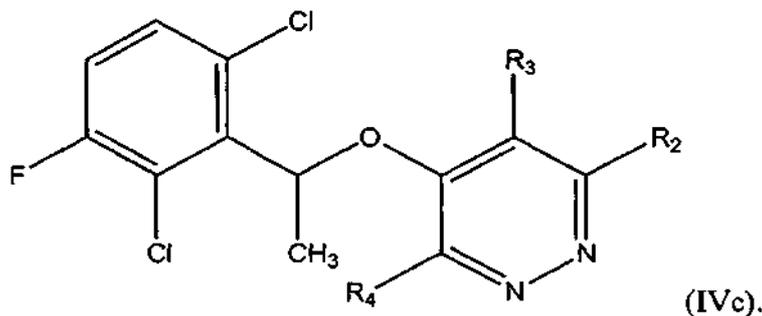
R₁ es arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R₂ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₃ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilamino; y

R₄ es NH₂.

En otro aspecto, el compuesto es un compuesto aislado de Fórmula (IVc), que tiene variables tal como se define en la Fórmula (IV):



En otro aspecto, el compuesto es un compuesto aislado de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, Fórmula II), en la que R₁ es opcionalmente sustituido arilalquilo (C₁₋₃) o heteroarilalquilo (C₁₋₃).

En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₁ es arilalquilo.

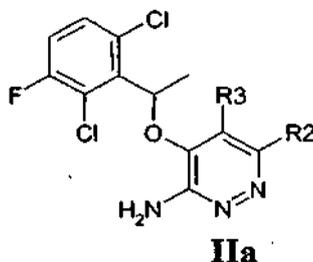
En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₁ es arilalquilo sustituido.

En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₁ es un arilalquilo sustituido con trihalo.

En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₁ es 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etilo.

En un aspecto, los compuestos son de fórmula (IIa), que tiene variables tal como se define en la Fórmula (II):

5



En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₂ es arilo opcionalmente sustituido; en otro aspecto el arilo es fenilo.

10

En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₂ es amida opcionalmente sustituida con 1-2 Z² independientes.

En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₂ es heterociclo opcionalmente sustituido con 1-4 Z² independientes.

15

En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₂ es arilo sustituido con heterociclicarbonilo; en otro aspecto el arilo es fenilo. En otro aspecto, el heterociclicarbonilo que se ha mencionado anteriormente está opcionalmente sustituido. En otro aspecto, el heterociclicarbonilo que se ha mencionado anteriormente es morfolinilo, piranilo, piperazinilo, o piperidinilo.

20

En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₂ es heteroarilo opcionalmente sustituido; en otro aspecto el heteroarilo es pirazolilo, piridinilo, o pirimidinilo.

25

En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₂ es heteroarilo sustituido con heterociclilo; en otro aspecto el heteroarilo es pirazolilo, piridinilo, o pirimidinilo.

En un aspecto, los compuestos tienen cualquiera de las fórmulas en el presente documento, en las que R₃ es H.

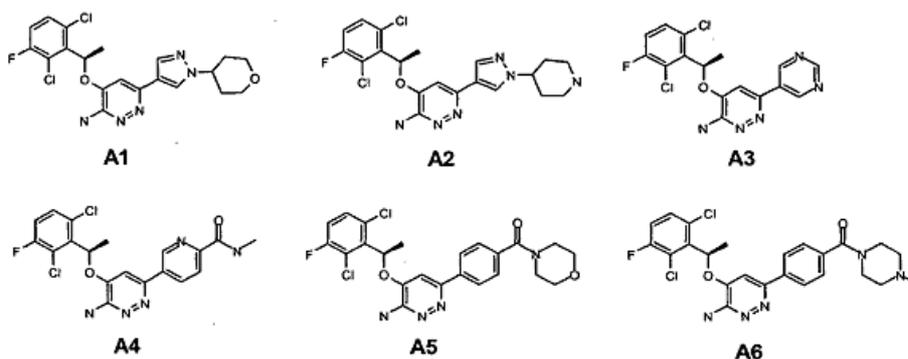
30

En un aspecto, el compuesto es un compuesto de la Tabla 1.

Los compuestos representativos de la invención se representan en la Tabla 1. En estos ejemplos, la estereoquímica en los átomos de carbono quirales es independientemente cualquiera de *RS*, *R*, o *S*. Las estructuras que se representan en el presente documento, incluyendo las estructuras de la Tabla 1, pueden contener determinados grupos -NH-, -NH₂ (amino) y -OH (hidroxilo) cuando el átomo o átomos de hidrógeno correspondientes no aparecen de forma explícita; sin embargo, se deben leer como NH-, -NH₂ o -OH según sea el caso. En determinadas estructuras, se dibuja un enlace con forma de cuña y pretende representar un grupo metilo.

35

Tabla 1



40

Los compuestos representativos de la invención se enumeran a continuación:

- 5
 4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona;
 4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
 4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-piperazin-1-il-metanona;
 4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-N-(2-dietilamino-etil)-benzamida;
 4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-N,N-dimetil-benzamida;
 4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-pirimidin-5-il-piridazin-3-ilamina;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridazin-3-ilamina;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-ilamina;
 10
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-piridazin-3-ilamina;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-piridazin-3-ilamina;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridazin-3-ilamina;
 Metilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico;
 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico;
 15
 Piridin-3-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico;
 Pirimidin-5-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico.

La síntesis de compuestos de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, Fórmula II) la puede realizar fácilmente químicos sintéticos con experiencia en la materia. En el presente documento, se desvelan, por ejemplo, procedimientos y compuestos intermedios relevantes. Cada una de las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones, ya sea en revistas tradicionales o disponibles solamente a través de internet, mencionadas en el presente documento, se incorporan en su totalidad por referencia.

Otros enfoques para sintetizar compuestos de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, Fórmula I o II) se pueden adaptar fácilmente partir de referencias que se mencionan en el presente documento. Variaciones de estos procedimientos y su optimización están dentro de la experiencia del experto habitual.

No se pretende que los enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente sean limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas en el presente documento representan variables que por la presente se definen de forma proporcional con definiciones de grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas del compuesto en el presente documento, ya sea identificados con el mismo nombre de variable (por ejemplo, R¹, R², R, R', X, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para uso en síntesis de otra estructura de compuesto está dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia. Los métodos adicionales instará sintetizar compuestos de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, Fórmula I o II) y sus precursores sintéticos, incluyendo aquellos dentro de las rutas que no se muestran de forma explícita en los esquemas en el presente documento, están dentro de los medios de los químicos con experiencia habitual en la materia. En la técnica se conocen métodos para optimizar las condiciones de reacción, si fuera necesario minimizando productos secundarios que compiten. Los métodos que se describen en el presente documento también pueden incluir adicionalmente etapas, antes o después de las etapas que se describen de forma específica en el presente documento, para añadir o retirar grupos protectores adecuados con el fin de permitir por último la síntesis de los compuestos en el presente documento. Además, se pueden realizar diversas etapas de síntesis en una secuencia u orden alternante para dar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones de química de síntesis y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables e incluyen, por ejemplo, los que se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley e Hijos (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley e Hijos (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley e Hijos (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Los métodos de síntesis que se describen en el presente documento también pueden incluir adicionalmente etapas, antes o después de cualquiera de las etapas que se describen en cualquier esquema, para añadir o retirar grupos protectores adecuados con el fin de permitir por último la síntesis del compuesto de las fórmulas que se describen en el presente documento. Los métodos que se describen en el presente documento contemplan la conversión de compuestos de una fórmula en compuestos de otra fórmula. El proceso de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, que se pueden realizar *in situ*, o con aislamiento de compuestos intermedios. Las transformaciones pueden incluir hacer reaccionar los compuestos de partida o compuestos intermedios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en la técnica, que incluyen los mencionados en las referencias que se mencionan en el presente documento. Se pueden usar compuestos intermedios con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida, y cromatografía).

Las combinaciones de sustituyentes y variables que se prevén con la presente invención son solamente las que dan como resultado la formación de compuestos estables.

La invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, Fórmula II), o una sal, solvato, hidrato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente aceptable, si fuera aplicable, de dicho compuesto; y un vehículo aceptable.

Preferentemente, se formula una composición de la presente invención para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en la que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudiciales para el receptor de los mismos en cantidades usadas por lo general en medicamentos.

Los vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias de tamponamiento tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas en el presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico). Otras formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en forma de clasificación individual, por ejemplo, comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y se pueden preparar con cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA (17ª ed. 1985).

Tales métodos de preparación incluyen la etapa de poner en asociación con la molécula a administrar ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme en íntima los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, si fuera necesaria continuación dar forma al producto.

En determinadas realizaciones preferentes, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sobrecitos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad determinada previamente del principio activo; en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, o envasado en liposomas y en forma de un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar de forma beneficiosa la tasa de absorción del compuesto.

Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos formados por compresión se pueden preparar comprimiendo el principio activo en una máquina adecuada en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservantes, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar opcionalmente y se pueden formular con el fin de proporcionar liberación lenta o controlada del principio activo en el mismo. En la técnica se conocen métodos de formulación de tales composiciones de liberación lenta o controlada de principios farmacéuticamente activos, tales como los del presente documento y otros compuestos conocidos en la técnica, y se describen en varias Patentes de Estados Unidos expedidas, algunas de las cuales incluyen, pero no se limitan a, Patentes de Estados Unidos N° 4.369.172; y N° 4.842.866, y referencias mencionadas en esos documento. Se pueden usar revestimientos para administración de compuestos en el intestino (véanse, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos N° 6.638.534, N° 5.217.720, y N° 6.569.457, N° 6.461.631, N° 6.528.080, N° 6.800.663, y referencias citadas en esos documento). Una formulación útil para los compuestos de la presente invención es la forma de gránulos entéricos de los que la capa entérica comprende acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se combina con agentes de emulsión y suspensión. Si se desea, se pueden añadir determinados agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración tópica incluyen pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base de sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases de

una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en una condición secada en frío (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

5 Tales soluciones para inyección se pueden presentar en la forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se usan aceites no volátiles, estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, al igual que lo son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura del recto y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar en forma de soluciones en solución salina, usando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, estimulantes de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes de solubilización o de dispersión conocidos en la técnica.

30 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para aplicación por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica se debería formular con una pomada adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera de emulsión y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monostearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se prevén aplicar por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal poco en una formulación adecuada de enema. En la presente invención también se incluyen parches transdérmicos por vía tópica y administración iontoforética.

45 Los derivados y los fármacos particularmente favorecidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando tales compuestos se administran a un mamífero (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más rápidamente en la sangre) o que aumentan la administración del compuesto precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema nervioso central) con respecto a las especies precursoras. Los profármacos preferentes incluyen derivados en los que un grupo que aumenta la solubilidad acuosa o transporte activo a través de la membrana del intestino se une a la estructura de fórmulas que se describen en el presente documento. Véanse, por ejemplo, Alexander, J. *et al.* Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. Design of Prodrugs; Elsevier: Amsterdam, 1985; páginas 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; Harwood Academic Publ.: Suiza, 1991; páginas 113-191; Digenis, G. A. *et al.* Handbook of Experimental Pharmacology 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; páginas 351-385; Pitman, I. H. Medicinal Research Reviews 1981, 1, 189-214.

60 La aplicación de los agentes terapéuticos objeto puede ser local, con el fin de que se administren en el sitio de interés. Se pueden usar diversas técnicas para proporcionarlas composiciones objeto en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trocates, proyectiles, gel pluronic, endoprótesis vasculares, polímeros de liberación sostenida de fármaco u otro dispositivo que proporcione acceso interno.

65 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un método para impregnar un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de la presente invención. Los dispositivos de liberación de fármaco implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difundible no degradable y

oblas de polímero biodegradable.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable revestido con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de modo que dicho compuesto sea terapéuticamente activo.

En otra realización, una composición de la presente invención comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra solo o con un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento. Los fármacos que se podrían combinar de forma útil con estos compuestos incluyen otros inhibidores de quinasa y/o otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se han analizado anteriormente.

Tales agentes se describen con detalle en la técnica. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre cáncer.

Incluso más preferentemente, el segundo agente terapéutico coformulado con un compuesto de la presente invención es un agente útil en el tratamiento de enfermedades/trastornos mediados por c-met o ron.

En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de la presente invención y como segundo agente terapéutico que se asocia con otro. La expresión "asociado con otro" tal como se usa en el presente documento se refiere a que las formas de dosificación separada se envasan en conjunto o de otro modo se unen a otras de modo que es fácilmente evidente que se pretende que las formas de dosificación separadas se comercialicen y se administren en conjunto (en menos de 24 horas las unas de las otras, de forma consecutiva o simultánea).

En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Tal como se usa el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, causar la regresión del trastorno que se está tratando, o aumentar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.

La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basado en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, (1966) Cancer Chemother Rep 50: 219. El área de superficie corporal se puede determinar aproximadamente a partir de la altura y peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537. Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede variar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, más preferentemente de 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferentemente de 0,1 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg. Las dosis eficaces también variarán, tal como lo reconocen los expertos en la materia, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, edad y condición de salud general del paciente, uso de suficientes, la posibilidad de co-uso con otros tratamientos terapéuticos tales como uso de otros agentes y el criterio del médico que está tratando.

Para composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente un 20 % y un 100 % de la dosificación usada normalmente en un régimen de monoterapia usando solamente ese agente. Preferentemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente un 70 % y un 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells *et al.*, eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de cuyas referencias se incorporan totalmente en el presente documento por referencia.

Es de esperar que algunos de los segundos agentes terapéuticos mencionados anteriormente actúen de forma sinérgica con los compuestos de la presente invención. Cuando ésto ocurra, se permitirá que la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de la presente invención se reduzca a partir de la necesaria en una monoterapia. Esto presenta la ventaja de minimizar efectos secundarios tóxicos de cualquiera del segundo agente terapéutico de un compuesto de la presente invención, mejoras sinérgicas en eficacia, aumento de la facilidad de administración o uso y/o reducción del gasto global de preparación o formación de compuestos.

Métodos de Tratamiento

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar un sujeto que padece que es susceptible a una enfermedad o trastorno o síntoma de la misma (por ejemplo, los que se describen en el presente documento) que comprende la etapa de administrará dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de la presente invención. Tales enfermedades se conocen bien en la

técnica y también se describen en el presente documento.

En un aspecto, el método de tratamiento implica el tratamiento del trastorno que está mediado por la proteína quinasa, por ejemplo, c-met, ron.

5 En una realización, el método se usa para tratar un sujeto que padece o que es susceptible a una enfermedad o afección. Tales enfermedades, trastornos o síntomas de las mismas incluyen, por ejemplo, los modulados por una proteína quinasa (por ejemplo, c-met, ron). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser, por ejemplo, cáncer o enfermedad o trastorno de proliferación. La enfermedad es síntoma de enfermedad puede ser cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel, y óseos, gástrico, mama, 10 cáncer pancreático, glioma, y carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Los métodos que se describen en el presente documento incluyen aquéllos en los que se identifica que el sujeto presenta necesidad de un tratamiento indicado en particular. La identificación de un sujeto con necesidad de tal tratamiento se puede encontrar en el criterio de un sujeto o un profesional de cuidados sanitarios y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, mensurable con un método de ensayo o diagnóstico).

20 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para modular la actividad de una proteína quinasa, (por ejemplo, proteína tirosina quinasa, quinasas enumeradas en el presente documento) en una célula que comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas en el presente documento.

25 En otra realización, el método de tratamiento mencionado anteriormente comprende la etapa adicional de coadministrar a dicho paciente uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico se puede hacer a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para indicaciones en el presente documento. Los agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes para el tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos que incluyen por ejemplo, agentes anticáncer, agentes antiproliferativos, agentes antineoplásicos, agentes antitumorales, agentes antineoplásicos inhibidores de 30 agentes de tipo antimetabolito/timidilato sintasa, agentes antineoplásicos de tipo alquilación, agentes antineoplásicos de tipo antibiótico, o, cualquier otro agente administrado por lo general como un agente primario o adyuvante en protocolos para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, antinúseas, antianemia, etc.), que incluyen por ejemplo, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, luprolide, finasterida, herceptin, metotrexato, 35 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, cisplatino, carboplatino, melfalano, clorambucilo, busulfano, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotefan, vincristina, taxol, taxotere, etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán, una epotilona, lressa, Avastin, OSI-774, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de EGF, inhibidores de MEK, inhibidores de VEGF, inhibidores de CDK, inhibidores de Her1 y Her2 y anticuerpos monoclonales.

40 El término "coadministrado" tal como se usa en el presente documento se refiere a que el segundo agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto de la presente invención como parte de una forma de dosificación individual (tal como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico tal como se ha descrito anteriormente) o en formas de dosificación múltiple, separadas. Como alternativa, el agente adicional se puede administrar antes de, consecutivamente con, o 45 después de la administración de un compuesto de la presente invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente invención como el segundo agente o agentes terapéuticos se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición de la presente invención que comprende tanto un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico a un sujeto no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de la presente invención ha dicho sujeto en otro momento durante un transcurso del tratamiento.

55 Los expertos en la materia conocen bien cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos y las directrices de dosificación se pueden encontrar en patentes y solicitudes de patentes publicadas mencionadas en el presente documento, así como en Wells *et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket *Pharmacopoeia* 2000, Edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del segundo agente terapéutico está bien dentro de la competencia del experto en la materia.

60 En una realización de la invención en la que se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención es inferior a lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es inferior a lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto de la presente invención. De este modo, se pueden minimizar los efectos secundarios no deseados asociados con dosis elevadas de cualquier agente. Otras 65 ventajas potenciales (incluyendo sin limitación mejora de los regímenes de dosificación y/o reducción del coste el fármaco) serán evidentes para los expertos en la materia.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, Fórmula II) solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos que se han descrito anteriormente en la preparación de un medicamento, como una composición individual o como formas de dosificación separadas, para tratamiento o prevención en un sujeto de la enfermedad, trastorno o síntoma que se ha expuesto anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de las fórmulas en el presente documento para uso en el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos que se describen en el presente documento.

En otros aspectos, los métodos en el presente documento incluyen los que comprenden adicionalmente controlar la respuesta del sujeto a las administraciones del tratamiento. Tal control pueden incluir toma de muestras periódicas de tejido, fluidos, muestras, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, del sujeto etc. como marcadores en indicadores del régimen de tratamiento. En otros métodos como el sujeto se identifica sistemáticamente de forma previa o se identifica como con necesidad de tal tratamiento por evaluación de un marcador o indicador relevante de la idoneidad para tal tratamiento.

En una realización, la invención proporciona un método para controlar el progreso del tratamiento. El método incluye la etapa de determinar un nivel de marcador diagnóstico (Marcador) (por ejemplo, cualquier diana o tipo celular que se describen en el presente documento modulado con un compuesto en el presente documento) o medida diagnóstica (por ejemplo, identificación sistemática, ensayo) en un sujeto que padece o que es susceptible a un trastorno o síntomas del mismo que se describen en el presente documento, en el que se ha administrado al sujeto una cantidad terapéutica de un compuesto en el presente documento suficiente para tratar la enfermedad o síntomas de la misma. El nivel Marcador determinado en el método se puede comparar con niveles conocidos de Marcador en cualquiera de controles normales sanos o en otros pacientes afectados para establecer la patología del sujeto. En realizaciones preferentes, se determina un segundo nivel de Marcador en el sujeto en un punto temporal posterior al de la determinación del primer nivel, y los dos niveles se comparan para controlar el transcurso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En determinadas realizaciones preferentes, se determina un nivel de tratamiento previo de Marcador en el sujeto antes de comenzar el tratamiento de acuerdo con la presente invención; este nivel de tratamiento previo de Marcador se puede comprar a continuación con el nivel de Marcador en el sujeto después de que comience el tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

En determinadas realizaciones del método, un nivel de Marcador o actividad de Marcador en un sujeto se determina al menos una vez. La comparación de niveles de Marcador, por ejemplo, con otra medida de nivel de Marcador obtenida anteriormente o posteriormente del mismo paciente, otro paciente, o un sujeto normal, puede ser útil para determinar si la terapia de acuerdo con la invención está teniendo el efecto deseado, y de ese modo permitir el ajuste de niveles de dosificación cuando sea apropiado. La determinación de niveles de Marcador se puede realizar usando cualquier método de ensayo de muestreo/expresión adecuado conocido en la técnica o descrito en el presente documento. Preferentemente, primero se retira de un sujeto un tejido o muestra de fluido. Los ejemplos de muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejido, células de la boca o de las mejillas, y muestras de pelo que contengan raíces. Los expertos en la materia conocerían otras muestras adecuadas. La determinación de niveles de proteína y/o niveles de ARNm (por ejemplo, niveles de Marcador) en la muestra se puede realizar usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, que incluye, pero no se limita a, inmunoensayo enzimático, ELISA, técnicas de radiomarcado/ensayo, métodos de transferencia/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real, y similares.

La presente invención también proporciona kits para uso para tratar enfermedades, trastornos, o síntomas de los mismos, que incluyen los que se describen en el presente documento. Estos kits comprenden: a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, Fórmula I o II) o una sal del mismo; o un profármaco, o una sal de un profármaco del mismo; o un hidrato, solvato, o polimorfo del mismo, en los que dicha composición farmacéutica está en un envase; y b) instrucciones que describen un método de uso de la composición farmacéutica para tratar la enfermedad, trastorno, o síntomas de los mismos que incluyen los que se describen en el presente documento.

El envase puede ser cualquier recipiente u otro aparato cerrado herméticamente que se pueda cerrar herméticamente que pueda alojar dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen botellas, botellas con recipientes divididos o con múltiples cámaras, en las que cada división o cámara comprende una sola dosis de dicha composición, un paquete de aluminio dividido en el que cada división comprende una sola dosis de dicha composición, o un dosificador que dosifica dosis individuales de dicha composición. El envase puede tener cualquier figura o forma convencional tal como se conoce en la técnica que está hecho con un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un papel o caja de cartón, una botella o frasco de vidrio o plástico, una bolsa que se puede volver a cerrar (por ejemplo, para alojar una "recarga" de comprimidos para colocación en un envase diferente), o un paquete de tipo blíster con dosis individuales para sacarlas del paquete con presión de acuerdo con una programación terapéutica. El envase usado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo, una caja de cartón convencional por lo general no se usaría para alojar una suspensión líquida. Es factible que se pueda usar más de un envase en conjunto en un envase individual para comercializar una forma de dosificación individual. Por ejemplo, los comprimidos se pueden contener en una botella, que a su vez está contenida dentro de una caja. Preferentemente, el envase es un paquete de tipo blíster.

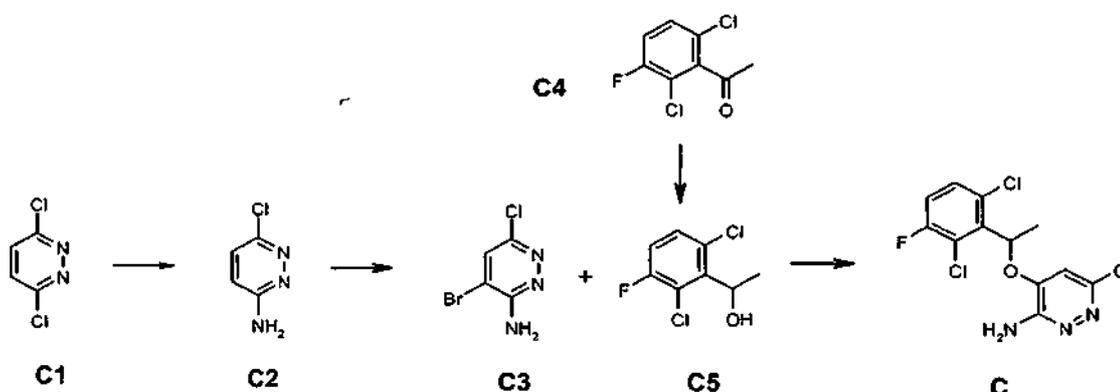
El kit puede comprender adicionalmente información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto. Tales ayudas para la memoria incluyen números impresos en cada cámara o división que contiene una dosificación que corresponde con los días del régimen en el que se deberían ingerir los comprimidos o cápsulas especificados de ese modo, o días de la semana impresos en cada cámara o división, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden evaluar para su actividad biológica usando protocolos conocidos en la técnica, que incluyen por ejemplo, los que se describen en el presente documento.

Todas las referencias mencionadas en el presente documento, bien en medios impresos, electrónicos, de almacenamiento que se puede leer con ordenador u otra forma, se incorporan de forma expresa por referencia en su totalidad, incluyendo pero no limitados a, resúmenes, artículos, revistas, publicaciones, textos, tratados, fichas de datos técnicos, sitios web de internet, bases de datos, patentes, solicitudes de patentes y publicaciones de patentes.

Ejemplos

Síntesis de 6-Cloro-4-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin- 3-ilamina (C)

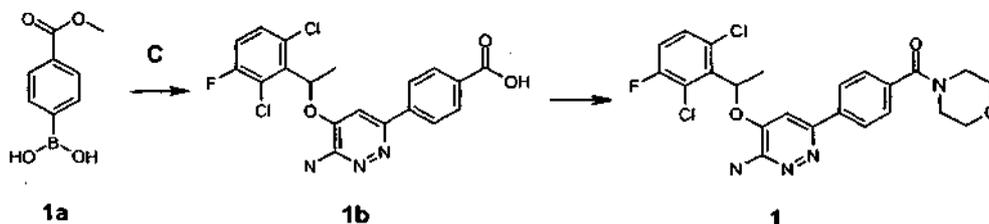


Etapa 1: Una suspensión de **C1** (2,0 g, 13,4 mmol) en hidróxido de amonio al 25 % (25 ml) se calentó a 130 °C durante 12 h en un tubo cerrado herméticamente. Después de enfriar el tubo a 0 °C, la mezcla se filtró. El sólido resultante se lavó con agua varias veces y se secó al vacío para proporcionar **C2** (1,43 g, 82 %).

Etapa 2: A una solución de **C2** (1,45 g, 11,2 mmol) en metanol (20 ml) se añadió NaHCO₃ (1,88 g, 22,4 mmol) a temperatura ambiente, seguido de bromo (1,79 g, 11,2 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 20 h, a continuación se filtró y se lavó con metanol varias veces. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con tiosulfato sódico ac. al 10 % (25 ml), bicarbonato sódico ac. sat. (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE = 2:1) para proporcionar **C3** (1,27 g, 55 %).

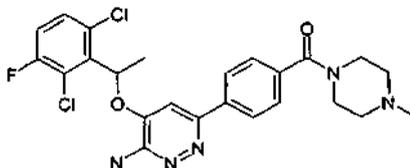
Etapa 3: A una solución de **C4** (10,0 g, 48,3 mmol) en metanol (100 ml) enfriada a 0 °C, se añadió NaBH₄ (4,4 g, 115,9 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 h y se evaporó. Se añadió agua (10 ml) al residuo a 0 °C, seguido de HCl 3 N hasta pH = 6. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 4). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar **C5** (8,01 g, 79 %).

Etapa 4: A una solución de **C5** (4,0 g, 19,1 mmol) en THF (120 ml) se añadió NaH al 60 % (0,766 g, 19,1 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 30 min, a continuación se añadió **C3** (3,99 g, 19,1 mmol) rápidamente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 4:1) para proporcionar el compuesto intermedio avanzado **C** (1,46 g, 23 %).

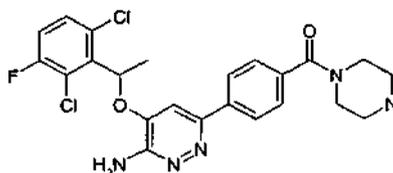
Ejemplo 1: Síntesis de (4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona

5 A la mezcla de **C** (0,5 g, 1,49 mmol), **1a** (0,267 g, 1,49 mmol), tolueno (1,2 ml), etanol (1,2 ml) en DME (11 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ con la protección de nitrógeno, seguido de Na_2CO_3 ac. 2 N (2,3 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y se evaporó. El residuo se disolvió en THF (3 ml) y se añadió NaOH 2 N (6 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 3,5 h. Después de su enfriamiento, se añadió agua a la mezcla (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La fase acuosa se acidificó con HCl 3 N hasta pH = 5. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar **1b** (0,56 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

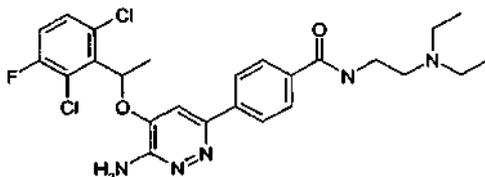
15 La mezcla de **1b** (100 mg, 0,24 mmol), HATU (135 mg, 0,36 mmol) y DIEA (155 mg, 1,20 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, a continuación se añadió morfolina (31 mg, 0,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:metanol = 50:1) para proporcionar el compuesto final (52 mg, 45 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,81-7,84 (d, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,46-7,50 (dd, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,30-6,37 (m, 3H), 3,31-3,60 (m, 8H), 1,83-1,85 (d, 3H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491,0.

Ejemplo 2: Síntesis de (4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

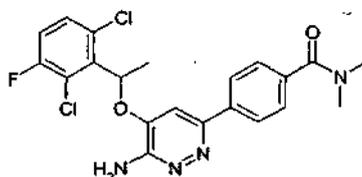
25 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** (35 mg, 29 % para la etapa final). RMN ^1H (300 MHz, CD $_3$ OD): δ = 7,78-7,82 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,35-6,37 (m, 1H), 3,50-3,90 (m, 4H), 2,70-2,82 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,92-1,94 (ds, 3H). LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 504,0.

Ejemplo 3: Síntesis de (4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-piperazin-1-il-metanona

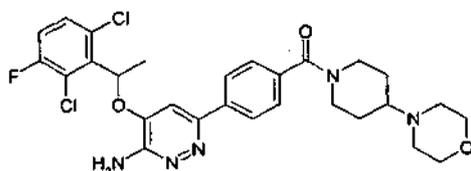
35 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** (35 mg, 30 % para la etapa final). RMN ^1H (300 MHz, CD $_3$ OD): δ = 7,79-7,82 (d, 2H), 7,55-7,58 (d, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,32-6,38 (m, 1H), 3,69-3,92 (m, 4H), 3,23-3,32 (m, 4H), 1,92-1,94 (d, 3H). LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490,0.

Ejemplo 4: Síntesis de 4-[6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il]-N-(2-dietilamino-etil)-benzamida

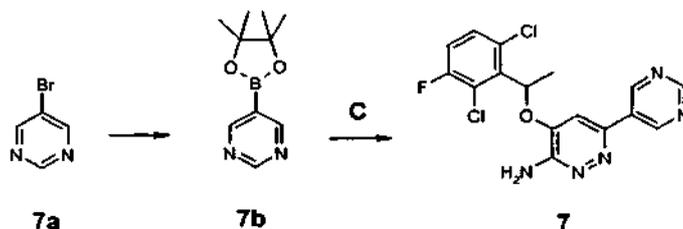
5 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** (53 mg, 43 % para la etapa final). RMN ¹H (300 MHz, CDC13): δ = 7,81-7,89 (m, 4H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,18-6,21 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,54-2,61 (m, 4H), 1,90-1,92 (d, 3H), 1,00-1,06 (m, 6H). LC-MS [M+H]⁺: 520,2.

10 Ejemplo 5: Síntesis de 4-[6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il]-N,N-dimetil-benzamida

15 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** (57 mg, 54 % para la etapa final). RMN ¹H (300 MHz, CDC13): δ = 7,81-7,85 (dd, 2H), 7,46-7,49 (dd, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,16-6,23 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,90-1,92 (ds, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 449,1.

20 Ejemplo 6: Síntesis de (4-[6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il]-fenil)-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona

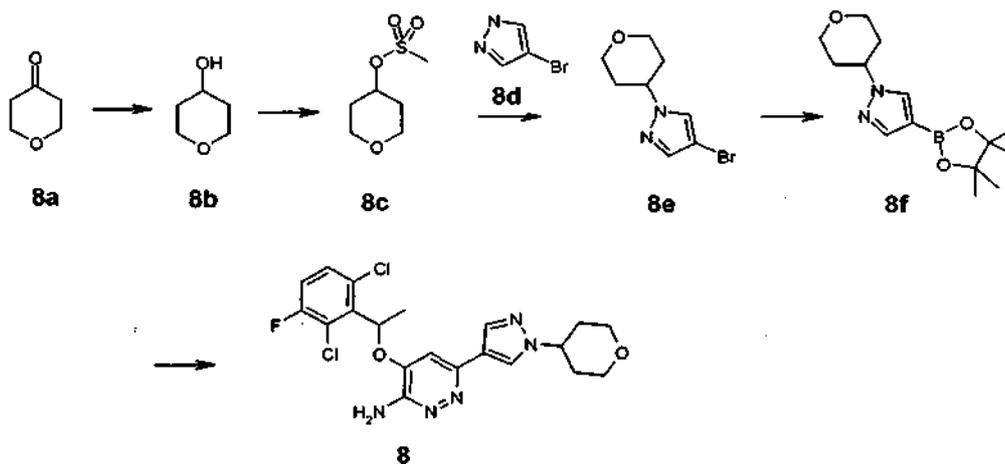
25 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** (31 mg, 23 % para la etapa final). RMN ¹H (300 MHz, CDC13): δ = 7,82-7,85 (dd, 2H), 7,44-7,47 (dd, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,16-6,21 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,65-4,81 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 5H), 2,82-3,02 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 4H), 2,39-2,45 (m, 1H), 1,76-2,04 (m, 5H), 1,45-1,61 (m, 2H). LC-MS [M+H]⁺: 574,1.

Ejemplo 7: Síntesis de 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-pirimidin-5-il-piridazin-3-ilamina

30
35 Etapa 1: Una mezcla de **7a** (0,50 g, 3,14 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil (1,3,2-dioxaborolan-2-il))-1,3,2-dioxaborolano (0,96 g, 3,77 mmol) y KOAc (0,926 g, 9,43 mmol) en DMSO (12 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min, a continuación se añadió Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (77 mg, 0,09 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (15 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA: metanol = 10:1) para proporcionar **7b** (673 mg, pureza de un 25 %, rendimiento de un 26 %).

Etapa 2: A una solución de **7b** (368 mg, 0,45 mmol) y C (100 mg, 0,30 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Pd(Ph₃)₂Cl₂ (16,7 mg, 0,024 mmol) con la protección de nitrógeno, seguido de Na₂CO₃ 1 N acuoso (1,3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 3 veces y se calentó a 80 °C durante una noche. Después de evaporación, la mezcla se purificó por cromatografía en columna (EA:PE = 1:3) y se recristalizó en metanol para dar el compuesto final (45 mg, 40 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 9,18 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,27-6,34 (m, 1H), 1,81-1,83 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 379,9.

Ejemplo 8: Síntesis de 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridazin-3-ilamina

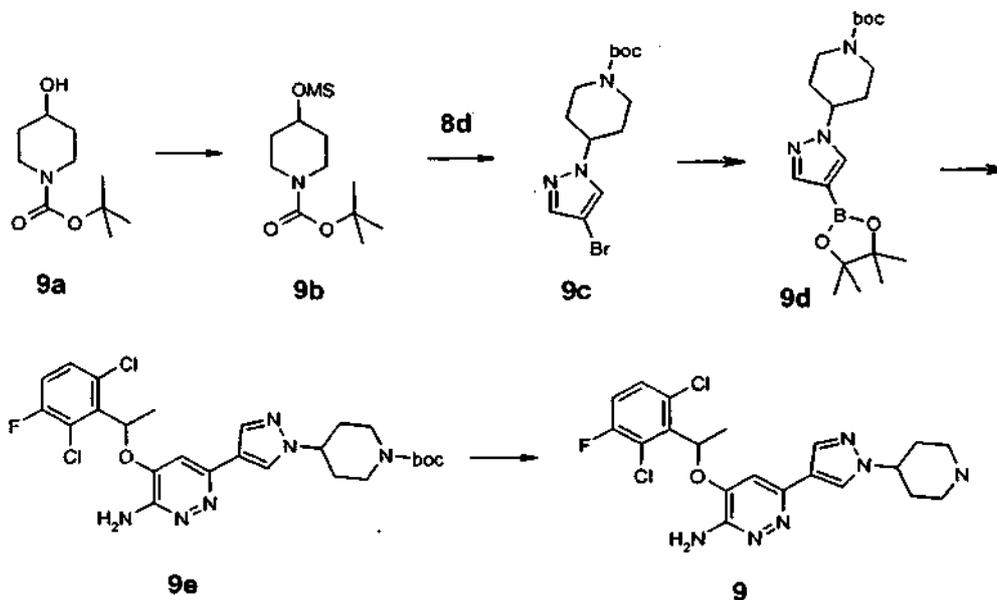


Etapa 1: A una solución de **8a** (5,0 g, 50 mmol) en THF (25 ml) enfriada a 0 °C, se añadió una suspensión de LiAlH₄ (3,8 g, 0,1 mol) en THF (50 ml) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación se añadió agua (3,8 ml), seguido de NaOH acuoso al 15 % (3,8 ml) y agua (11,4 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éster de etilo (70 ml x 2). El filtrado combinado se evaporó para proporcionar **8b** (5,09 g, 99 %).

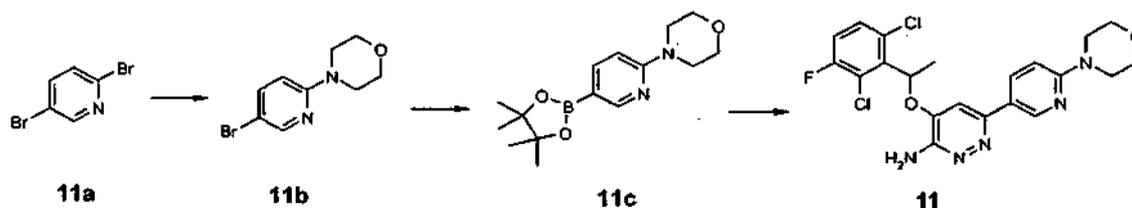
Etapa 2: A una solución de **8b** (1,0 g, 9,8 mmol) y TEA (1,12 g, 11,1 mmol) en THF (10 ml) enfriada con baño de hielo, se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,19 g, 10,4 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, a continuación se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera (15 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar **8c** (1,06 g, 60 %).

Etapa 3: A una solución agitada de **8d** (0,5 g, 3,4 mmol) en DMF anhidra (5 ml) enfriada a 0 °C, se añadió NaH al 60 % (0,15 g, 3,74 mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se añadió **8c** (0,61 g, 3,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante una noche. Después de evaporación, la mezcla se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1:4) para proporcionar **8e** (335 mg, 43 %).

Etapa 4: La síntesis siguiente de **8e** a **8** fue similar a la del **Ejemplo 7**. El compuesto final (39 mg, 29 % para la etapa final) se obtuvo por último en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,10-6,16 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,31-4,36 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 2H), 3,49-3,59 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 4H), 1,82-1,83 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 452,0.

Ejemplo 9: Síntesis de 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-ilamina

5 La síntesis de 9a a 9e fue similar a la del **Ejemplo 8**. A la solución de 9e (12 mg, 0,022 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM/MeOH (10:1, 4 ml) y se lavó con Na₂CO₃ 2 N acuoso (3 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM/MeOH (10:1) (4 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto final (6,8 mg, 69 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 8,02 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,27-6,34 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 2H), 2,76-2,85 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,90-1,92 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 451,1.

Ejemplo 10: Síntesis de 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-piridazin-3-ilamina

20 Etapa 1: La suspensión de 11a (3,12 g, 13,11 mmol) en 15 ml de morfolina se hizo reaccionar en condición de microondas durante 100 min a 120 °C. Después de completar la reacción, se añadieron 200 ml de acetato de etilo. La solución resultante se lavó con HCl 0,1 N (50 ml), agua (100 ml), NaOH 0,1 N (50 ml) y agua (100 ml) posteriormente. La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar 11b (3,19 g, 99,7 %).

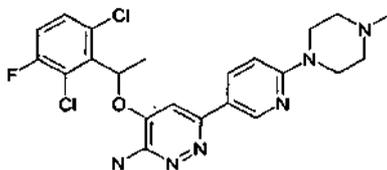
25 Etapa 2: A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,25 g, 4,92 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió KOAc (1,21 g, 12,3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,1 g, 0,123 mmol) con la protección de nitrógeno. La mezcla se calentó a 80 °C y se añadió una solución de 11b (1,0 g, 4,1 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h más y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE = 1:4) para proporcionar 11c (940 mg, 79 %).

30 Etapa 3: A una solución de 11c (259 mg, 0,891 mmol) y C (200 mg, 0,594 mmol) en DMF (10 ml) se añadió Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (41,7 mg, 0,059 mmol) con la protección de N₂. La mezcla se agitó durante 10 min, continuación se añadió Na₂CO₃ ac. 1 N (2,63 ml, 2,63 mmol) gota a gota. La mezcla se desgasificó con N₂ y se agitó durante una noche a 80 °C y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE = 4:1) para dar el compuesto del título (131 mg, rendimiento de un 47,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,47-8,48 (d, 1H), 8,14-8,18 (dd, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,05-7,11 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 1H), 6,14-6,21 (m, 1H), 4,96-4,98 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 4H), 3,55-3,58 (m, 4H), 1,87-1,91 (ds, 3H). LC-MS [M+H]⁺:

464,0.

Ejemplo 11: Síntesis de 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-piridazin-3-ilamina

5

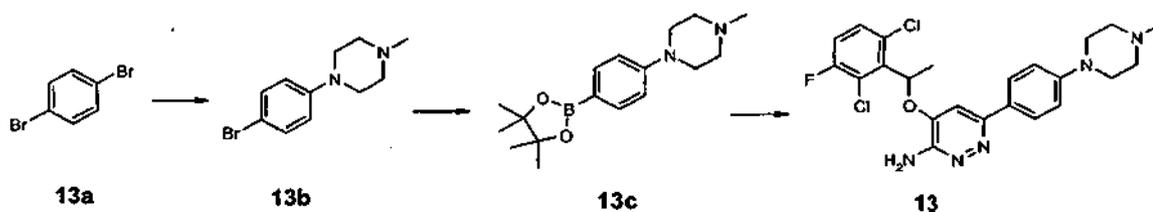


La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 10**. El compuesto final se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 21,1 % para la etapa final). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,46-8,47 (d, 1H), 8,12-8,16 (dd, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,05-7,11 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,69-6,72 (ds, 1H), 6,16-6,20 (m, 1H), 4,95-4,98 (m, 2H), 3,62-3,65 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,89-1,90 (ds, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 477,1.

10

Ejemplo 12: Síntesis de 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridazin-3-ilamina

15



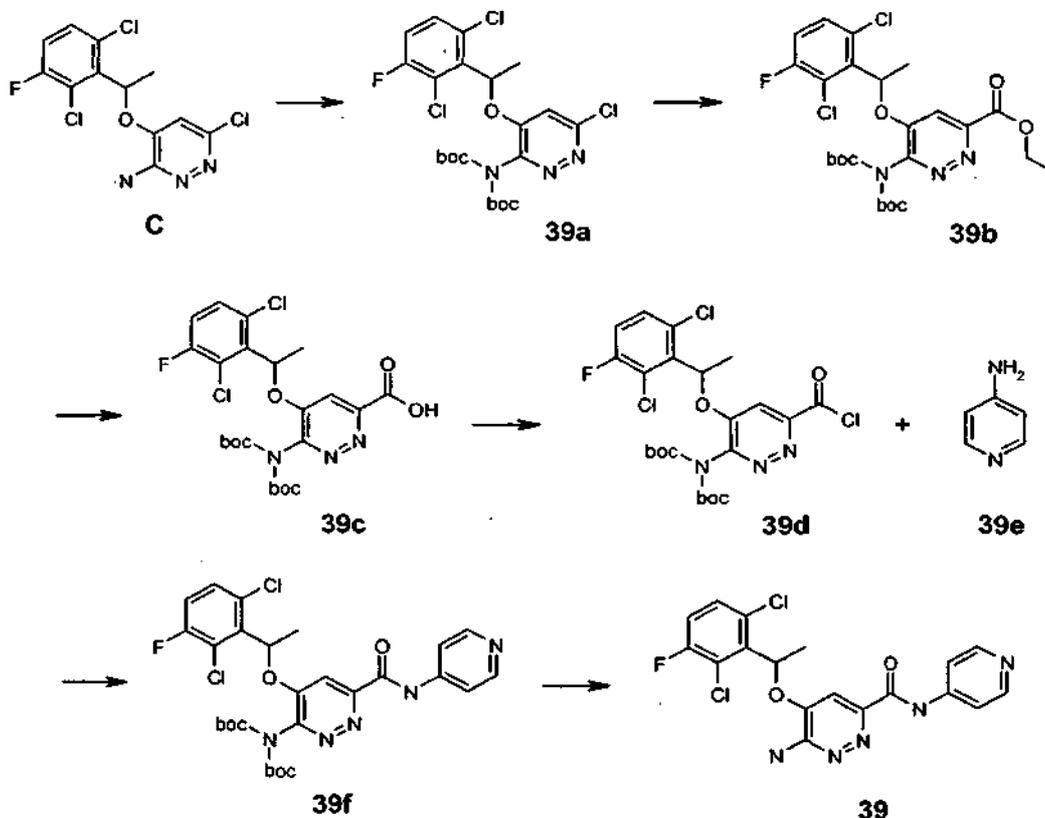
A una solución de N-metilpiperazina (1,5 g, 15 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió 13a (8,85 g, 37,5 mmol), Binap (563 mg, 0,9 mmol), Cs₂CO₃ (6,85 g, 21 mmol) y Pd₂(dba)₃ (275 mg, 0,3 mmol) posteriormente con la protección de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera posteriormente. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (EA:PE = 1:10) y se recristalizó en EtOAc para proporcionar 13b (648 mg, 33,5 %).

20

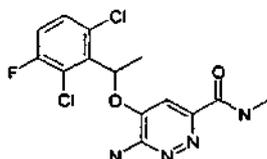
La síntesis siguiente a partir de **13b** para el compuesto final fue similar a la del Ejemplo 10 (79,2 mg, 32,2 % para la etapa final). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,72-7,76 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,13-6,20 (m, 1H), 4,93-4,96 (d, 2H), 3,27-3,30 (t, 4H), 2,58-2,61 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,87-1,88 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 476,1.

30

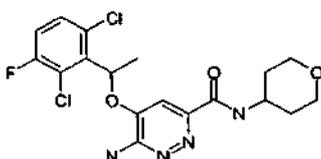
Ejemplo 13: Síntesis de Piridin-4-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico



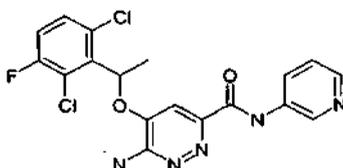
- 5 Etapa 1: A una solución de C (200 mg, 0,59 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Boc₂O (233 mg, 1,07 mmol) y DMAP (15 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 10:1) para proporcionar **39a** (228 mg, 72 %).
- 10 Etapa 2: Se añadió acetato sódico (26 mg, 0,32 mmol) a una solución de **39a** (85 mg, 0,16 mmol) en etanol/DMD [(5:1) (6 ml)]. La mezcla se desgasificó, a continuación se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (13 mg, 0,016 mmol). La mezcla resultante se calentó en atmósfera de CO a 90 °C durante una noche y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1:4) para proporcionar **39b** (54 mg, 59 %).
- 15 Etapa 3: A la solución de **39b** (439 mg, 0,76 mmol) en THF (9 ml) se añadió LiOH ac. 1 N (0,9 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante el fin de semana, continuación se acidificó con HCl 2 N a pH = 5, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 5). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentró para dar **39c** (411 mg, 98 %).
- 20 Etapa 4: A una mezcla de **39c** (50 mg, 0,092 mmol) y TEA (19 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (23 mg, 0,18 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió a la mezcla de **39e** (17 mg, 0,18 mmol) y TEA (46 mg, 0,46 mmol) en DCM (4 ml) gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a t.a. durante el fin de semana y a continuación se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM (3 ml) y TFA (1 ml), se agitó a t.a. durante 2 horas y se evaporó. El residuo resultante se basificó con Na₂CO₃ ac. sat. hasta pH = 8, y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 5). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por TLC Prep para proporcionar el compuesto del título (5,1 mg, 13 %). RMN ¹H (300 MHz, CDC1₃): δ = 9,94 (s, 1H), 8,52-8,54 (d, 2H), 7,62-7,64 (dd, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,24-6,27 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 1,89-1,92 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 422,0.
- 30

Ejemplo 14: Síntesis de Metilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico

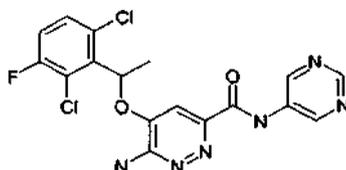
5 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 13** (11 mg, 13 % para la etapa final). RMN ¹H (300 MHz, CDC13): δ = 7,81 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,04-7,10 (m, 1H), 6,18-6,25 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,96-2,98 (d, 3H), 1,89-1,92 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 359,0.

Ejemplo 15: Síntesis de (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico

15 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 13** (1,0 mg, 13 % para la etapa final). RMN ¹H (300 MHz, CDC13): δ = 7,30-7,35 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,13-6,19 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,48-3,78 (m, 2H), 1,83-1,85 (d, 3H), 1,60-1,60 (m, 6H). LC-MS [M+H]⁺: 429,1.

Ejemplo 16: Síntesis de Piridin-3-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico

25 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 13** (36 mg, 32 % para la etapa de acoplamiento final). RMN ¹H (300 MHz, CDC13): δ = 9,85 (s, 1H), 8,79-8,80 (d, 1H), 8,36-8,38 (dd, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,7-7,13 (c, 1H), 6,23-6,29 (c, 1H), 5,41 (s, 2H), 1,89-1,91 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 422,0.

Ejemplo 17: Síntesis de Pirimidin-5-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico

35 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 13**. RMN ¹H (300 MHz, CDC13): δ = 9,86 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,08-7,14 (c, 1H), 6,22-6,27 (c, 1H), 5,47 (s, 2H), 1,89-1,92 (d, 1H). LC-MS [M+H]⁺: 423,0.

Ensayo Bioquímico de Met

40 Los compuestos de ensayo se someten a ensayo para actividad bioquímica básicamente de acuerdo con el siguiente procedimiento. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubaba Met (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM a pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKKSPGEYVNIIEFG 250 µM, Acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se necesite). La reacción comienza mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la

adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3 %. A continuación se aplican puntualmente 10 µl de la reacción Sobre una tira de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y hacer recuento de centelleo.

5 Ensayo Bioquímico de Ron

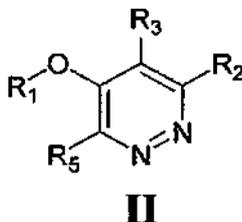
Los compuestos se someten a ensayo para actividad bioquímica básicamente de acuerdo con el siguiente procedimiento. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incuba Ron (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM a pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKSREGDYMTMQIG 250 µM, Acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se necesite). La reacción comienza mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µl de una solución de ácido fosfórico al 3 %. A continuación se aplican puntualmente 10 µl de la reacción Sobre una tira de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y hacer recuento de centelleo.

15 Ensayo de Fosforilación del Receptor c-Met

En este ensayo se usan células A549. Las células se siembran a una densidad de 40.000 células/pocillo en los medios de crecimiento (RPMI + FBS al 10 %) en placas de 24 pocillos y se cultivan durante una noche a 37 °C para la unión. Las células se exponen a los medios de ayuno (RPMI + BSA al 1 %). Se añaden diluciones de los compuestos de ensayo a las placas y se incuban a 37 °C durante 1 hora. A continuación, las células se enfrían a temperatura ambiente durante 15 min seguido de estimulación con 40 ng/ml de HGF durante 15 minutos. Las células se lavan una vez con PBS enfriado con hielo y a continuación se lisan con 110 µl/pocillo de tampón de lisis (Señalización Celular N° 9803 + inhibidor de proteasa al 0,2 %, Sigma P1860) durante 1 hora a 4 °C. Los lisados celulares se transfieren a tubos de microcentrífuga y se centrifugan a 10000 rpm durante 10 min a 4 °C y se cuantifica HGFR fosforilado con kit para ELISA basado en células R/c-Met Fosfo-HGF Humano (R&D, DYC2480) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II:



5

o una sal, un hidrato o un solvato del mismo; en la que:

R₁ es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z¹ independientes;

R₂ es arilo, heteroarilo, heterociclilo o -C(O)NH₂, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z² independientes;

R₃ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilamino;

R₅ es hidrógeno, NH₂ o CH₃;

Cada Z¹ y Z² es independientemente halógeno, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, metilendioxi, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, oxo, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR¹⁵, (CH₂)_nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷, en los que n es independientemente 0-6 inclusive;

15

Cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

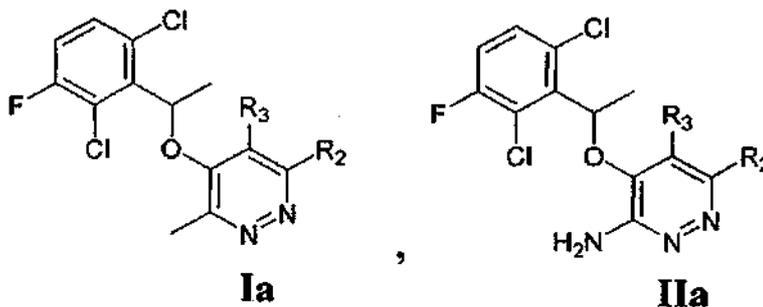
Cada R¹⁶ es independientemente hidrógeno, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

20

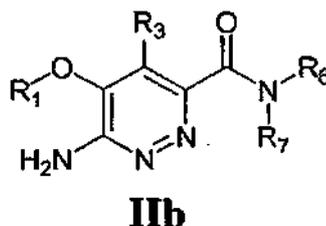
Cada R¹⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la Fórmula (Ia) o -(IIa):

25



3. Un compuesto de Fórmula (IIb):



30

en la que R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y

R₆ y R₇ junto con el nitrógeno al que se unen para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con 0-3 heteroátomos adicionales;

35

R₁ es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z¹ independientes;

R₃ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilamino;

Cada Z¹ es independientemente halógeno, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, metilendioxi, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, oxo, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR¹⁵, (CH₂)_nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷, en los que n es independientemente 0-6 inclusive;

Cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

Cada R¹⁶ es independientemente hidrógeno, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

Cada R¹⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ es H.

15 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es heterociclo opcionalmente sustituido con 1-4 Z² independientes.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno de

- 20 (4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona;
 (4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
 (4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-piperazin-1-il-metanona;
 4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-N-(2-dietilamino-etil)-benzamida;
 4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-N,N-dimetil-benzamida;
 25 (4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazin-3-il}-fenil)-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-pirimidin-5-il-piridazin-3-ilamina;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-[1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridazin-3-ilamina;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-ilamina;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-piridazin-3-ilamina;
 30 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-piridazin-3-ilamina;
 4-[1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridazin-3-ilamina;
 Piridin-4-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico;
 Metilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico;
 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico;
 35 Piridin-3-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico;
 Pirimidin-5-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto.

40 8. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto.

45 9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad está mediada por las quinasas c-met o ron.

10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad es cáncer o una enfermedad de proliferación.

50 11. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad es cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel, huesos, gástrico o mama, cáncer pancreático, glioma, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

55 12. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo aceptable.