

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 692**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2013 E 13779364 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2882747**

54 Título: **Derivados bicíclicos de cicloalquildiamina de heteroarilo como inhibidores de las tirosina quinasa de bazo (SYK)**

30 Prioridad:

13.08.2012 US 201261682392 P

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

08.07.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)
Werk Rosental, Schwarzwaldallee 215, WRO-1032
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**THOMA, GEBHARD;
BUEHLMAYER, PETER;
VAN EIS, MAURICE y
SMITH, ALEXANDER BAXTER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 576 692 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados bicíclicos de cicloalquildiamina de heteroarilo como inhibidores de las tirosina quinasas de bazo (SYK)

La presente invención se refiere a derivados bicíclicos de cicloalquildiamina de heteroarilo, a los procedimientos para su producción, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

5 La tirosina quinasa de bazo (SYK), junto con ZAP70, se ha descrito que es un miembro de la familia SYK de tirosina quinasas. Estas tirosina quinasas citoplasmáticas distintas de receptor pueden compartir un dominio SH2 característico dual separado por un dominio conector.

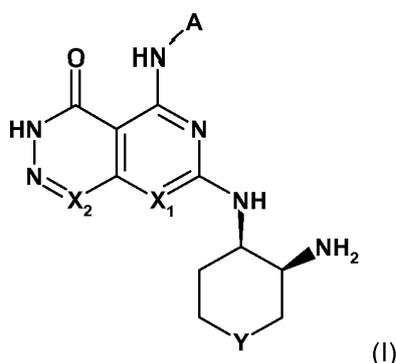
10 Se ha descrito adicionalmente que SYK puede jugar un papel central en la transmisión de señales activadoras dentro de los linfocitos B. En consecuencia la inhibición de SYK parece ser beneficiosa en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

El papel de SYK en malignidades es actualmente una controversia. Varios autores han sugerido que la función anormal de SYK facilita la transformación en carcinoma nasofaríngeo y cáncer de cabeza y cuello mientras que otros autores han sugerido un papel supresor de tumores en cáncer de mama y gástrico.

15 Los compuestos de la presente invención muestran típicamente una inhibición de SYK potente y son por lo tanto potencialmente útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de trastornos, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados al sistema autoinmune.

Los inhibidores heterocíclicos de SYK quinasa se desvelan, por ejemplo, en el documento WO2011/014795 y el documento WO2011/014515.

20 La presente invención proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

25 X1 es CR1;
X2 es CH;
Y es CH₂ u O;
A es un heteroarilo bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos de carbono, en el que 1 - 3 de dichos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S y en el que dicho heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con un R2 o en un átomo de nitrógeno con un R3;
R1 es H, Hal o alquilo C₁₋₄;
30 R2 es H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, CN o Hal; y
R3 es H o alquilo.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

35 X1 es CH;
X2 es CH;
Y es CH₂;
A es un heteroarilo bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos de carbono, en el que 1 - 2 de dichos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S y en el que dicho heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con un R2 o en un átomo de nitrógeno con un R3; R2 es H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅,
40 CN o Hal; y
R3 es H o alquilo.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 X1 es CH;
 X2 es CH;
 Y es CH₂;
 A es un heteroarilo bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos de carbono, en el que 1 - 2 de dichos átomos del anillo son N y dicho heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con un R₂; en el que R₂ es H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, CN o Hal.

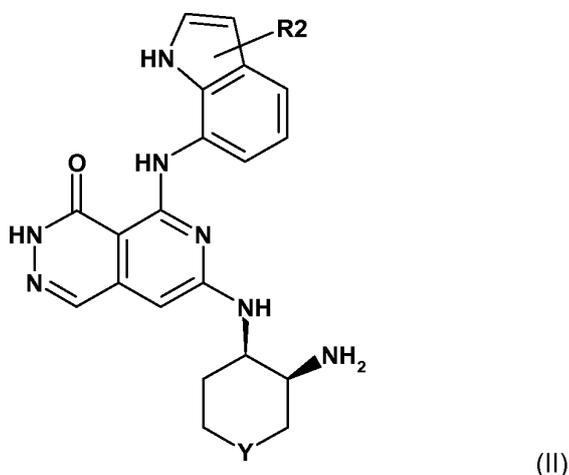
10 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- X1 es CH;
 X2 es CH;
 Y es CH₂;
 15 A es un resto indol no sustituido o sustituido, en el que el sustituyente es R₂ y está unido a un átomo de carbono del resto indol; en el que R₂ es alquilo C₁₋₄.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo, en la que

- 20 X1 es CH;
 X2 es CH;
 Y es CH₂;
 A es un resto 7-indolilo sustituido, en el que el sustituyente es R₂ y está unido a un átomo de carbono del resto indol; en el que R₂ es alquilo C₁₋₄.

25 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que



Y es CH₂ u O; y
 R₂ es H, alquilo C₁₋₄ o Hal.

30 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Y es CH₂; y
 R₂ es H o alquilo C₁₋₄ o Hal.

35 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Y es CH₂; y
 R₂ es H, metilo o fluoro.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que dicho compuesto se selecciona de:

- 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-8-fluoro-5-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-8-fluoro-5-(quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 5 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-6-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(benzofuran-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 10 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(benzo[b]tiofen-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(2-metil-quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1H-indazol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 15 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-3-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(8-metil-quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-[7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]piridazin-5-ilamino]-1H-indol-3-carbonitrilo,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(7-metil-1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 20 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(2-metil-1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinoxalin-6-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-8-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 25 7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(benzo[b]tiofen-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,
 7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona y
 7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene hasta 20 átomos de carbono. Salvo que se proporcione de otra manera, alquilo se refiere a restos hidrocarburo que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

35 Como se usa en el presente documento, los términos "halógeno" o "halo" se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "**cicloalquilo**" se refiere a grupos hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o espirocíclicos saturados o insaturados de 3-12 átomos de carbono. Salvo que se proporcione de otra manera, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo cíclico que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono o entre 3 y 7 átomos de carbono.

40 Un cicloalquilo sustituido es un grupo cicloalquilo sustituido con uno o dos o tres o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquilimino, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, halógeno, alquilcarbonilo C₁-C₄, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, dialquilaminocarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄-(alquil C₁-C₄)amino, sulfonilo, sulfamilo, alquilsulfamilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₄ donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, restos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi) pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más restos independientemente seleccionados en cada aparición de grupos halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁-C₄. Los grupos hidrocarburo monocíclicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.3.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.3.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los grupos hidrocarburo tricíclicos ejemplares incluyen adamantilo y similares.

Salvo que se defina de forma diferente, el término "**heteroarilo**" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5-10 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5-7 miembros o un biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillos de 5-7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

60 El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el cual un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o el punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8- purínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-,

5- , 6- , 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4- o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6- o 7-2H-furo[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3- o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4- o 54H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, 3-, 5- u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5- o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10- u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-1 H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazolilo y 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo.

Como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y en la configuración de los átomos. También como se usa en el presente documento, las frases "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refieren a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de la no-superposición en su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse en su compañero de imagen especular. Por lo tanto, la presente invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles el uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatorios) en la que rotan la luz plana polarizada a la longitud de onda de la línea D sódica. Ciertos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden de esta manera dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros posibles o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende que incluye todos tales isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Se entiende que todas las formas tautoméricas también se incluyen.

Como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o de adición básica de un compuesto de la presente invención. "Sales" incluye en particular "sales farmacéuticamente aceptables". La frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y, que típicamente no son biológicamente o de otra forma indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y con ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteopilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los que las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los que las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las que las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

- 5 Las bases orgánicas a partir de las que las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico y similares. Ciertas aminas inorgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares) o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, donde sea practicable. Las listas de las sales adicionales adecuadas pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 20 Cualquier fórmula dada en el presente documento también está destinada a representar formas sin marcar así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La presente invención incluye diversos compuestos isotópicamente marcados como se define en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que isótopos radiactivos, tales como ^3H o ^{14}C , o aquellos en los que isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imagen, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidos por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones que acompañan usando unos reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

- 35 Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de un isótopo tal más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La frase "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en el presente documento significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio),

- 50 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

- 55 Los compuestos de la presente invención, es decir los compuestos de fórmula (I) y/o (II) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos de la presente invención por procedimientos conocidos de formación de co-cristales. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fundir o poner en contacto en solución compuestos de la presente invención con el formador de co-cristal en condiciones de cristalización y aislar los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la presente invención proporciona adicionalmente co-cristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, la frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes y similares y combinaciones de los mismos, como se conocería por aquellos expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en la medida que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas se contempla.

La frase "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una actividad de una enzima o de una proteína, o mejorar síntomas, aliviar afecciones, ralentizar o retrasar el avance de la enfermedad o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la frase "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por SYK o (ii) asociada a la actividad de SYK o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de SYK; o (2) reducir o inhibir la actividad de SYK; o (3) reducir o inhibir la expresión de SYK. En otra realización no limitante, la frase "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula o a un tejido o a un material biológico no celular o a un medio, es eficaz reduciendo o inhibiendo al menos parcialmente la actividad de SYK; o reduciendo o inhibiendo al menos parcialmente la expresión de SYK.

El término "sujeto" como se usa en el presente documento puede referirse a un animal. El animal puede ser un mamífero. Un sujeto también se refiere por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos, macho o hembra), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. Todavía en otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o la supresión de una afección, un síntoma o un trastorno o una enfermedad dadas o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o un proceso biológicos.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. Todavía en otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, bien física (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. Todavía en otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o el avance de la enfermedad o el trastorno.

Como se usa en el presente documento, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "un", "una", "el" y los términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) han de construirse cubriendo tanto el singular como el plural salvo que se indique de otra manera en el presente documento o claramente se contradiga por el contexto.

Todos los procedimientos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado salvo que se indique de otra manera en el presente documento o que de otra manera se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y de todos los ejemplos o del lenguaje ejemplar (por ejemplo "tal como") proporcionados en el presente documento se destina meramente a iluminar mejor la presente invención y no plantea una limitación en el ámbito de la presente invención reivindicada de otra manera.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en racémico o enantioméricamente enriquecido, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un exceso enantiomérico del 50 %, al menos un exceso enantiomérico del 60 %, al menos un exceso enantiomérico del 70 %, al menos un exceso enantiomérico del 80 %, al menos un exceso enantiomérico del 90 %, al menos un exceso enantiomérico del 95 % o al menos un exceso enantiomérico del 99 % en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis* (*Z*)- o *trans* (*E*)-.

En consecuencia, como se usa en el presente documento un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros posibles o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse a base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros puros o sustancialmente puros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccional.

5 Cualquier racemato resultante de los productos finales o intermedios puede resolverse en antípodas ópticas por procedimientos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o una base ópticamente activos y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico puede de esta manera emplearse para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibencil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

15 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se entiende que la presente invención abarca tanto formas solvatadas como sin solvatar. El término "solvato se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas disolventes. Tales moléculas disolventes son aquellas comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua.

20 Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Típicamente, los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas proporcionados a continuación:

Procedimientos de síntesis

25 Los agentes de la presente invención, es decir, los compuestos de acuerdo con la definición de la fórmula (I) o (II) pueden prepararse por una secuencia de reacción mostrada explícitamente en los esquemas 1 - 3 de reacción de la parte experimental (véase a continuación en el presente documento).

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a funciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- 35 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
 40 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea
 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio o mezclas efervescentes; y/o
 e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

45 Los comprimidos bien pueden recubrirse con película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin recubrir o se

recubren por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionan una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material que retrasa el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con agua en un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones isotónicas acuosas o suspensiones y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones grasas o suspensiones. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos de mezcla, granulado o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75 % o contienen aproximadamente un 1-50 % del principio activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para el transporte transdérmico incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para asistir pasando a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para transportar el compuesto de la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo y medios para asegurar el dispositivo en la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo para el transporte por aerosol o similares. Son de esta manera particularmente adecuados para usar en formulaciones tópicas, incluidas cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Como se usa en el presente documento una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Pueden transportarse convenientemente en forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa o bien una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverizador de aerosol a partir de un contenedor presurizado, de una bomba, de un pulverizador, de un atomizador o de un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la presente invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o de baja humectación. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras se envasan usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan incluirse en kits formularios adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envase blíster y envases en tiras.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad por la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como un principio activo. Tales agentes, que se denominan en el presente documento "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

Sección experimental

1. Procedimientos analíticos como se usan en los ejemplos

Cromatografía líquida como se usa en los ejemplos:

UPLC/EM: Waters Acquity UPLC + Waters ZQ2000 EM
 UV-PDA: 210 - 450 nM
 Intervalo de EM: 100 - 1200 Da
 Columna: Acquity HSS T3 2,1x50 mm 1,8 μ a 60 °C
 Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0,05 %
 B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %

Tiempo [minutos]	Flujo [ml/min]	A [%]	B [%]
0,00	1,000	95	5
1,40	1,000	2	98
1,80	1,000	2	98
1,90	1,000	95	5
2,00	1,000	95	5

2. HPLC preparativa como se usa en los ejemplos

5

Columna: Waters SunFire 30x100 mm, C18, 5 µm
 Flujo: 20 ml/min
 Disolvente: Acetonitrilo/agua/TFA al 0,1 % (gradiente)

3. Cromatografía ultrarrápida como se usa en los ejemplos

Columna: columna en gel de sílice Redisept 12 g
 Disolvente: EtOAc/MeOH (+NH3 al 0,1 %) 1:0 (2 min) => 0:1 (15 min) (gradiente)

10 Abreviaturas:

DCM: Diclorometano
 DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina
 DMF: Dimetilformamida
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 15 EtOAc: Acetato de etilo
 HPLC: Cromatografía líquida de alta presión
i-PrOH: Isopropanol
 MeOH: Metanol
 20 NMP: N-Metil-2-pirrolidona
 TA: Temperatura ambiente
 TFA: Ácido trifluoroacético
 THF: Tetrahidrofurano
 UPLC: Cromatografía líquida de ultra rendimiento

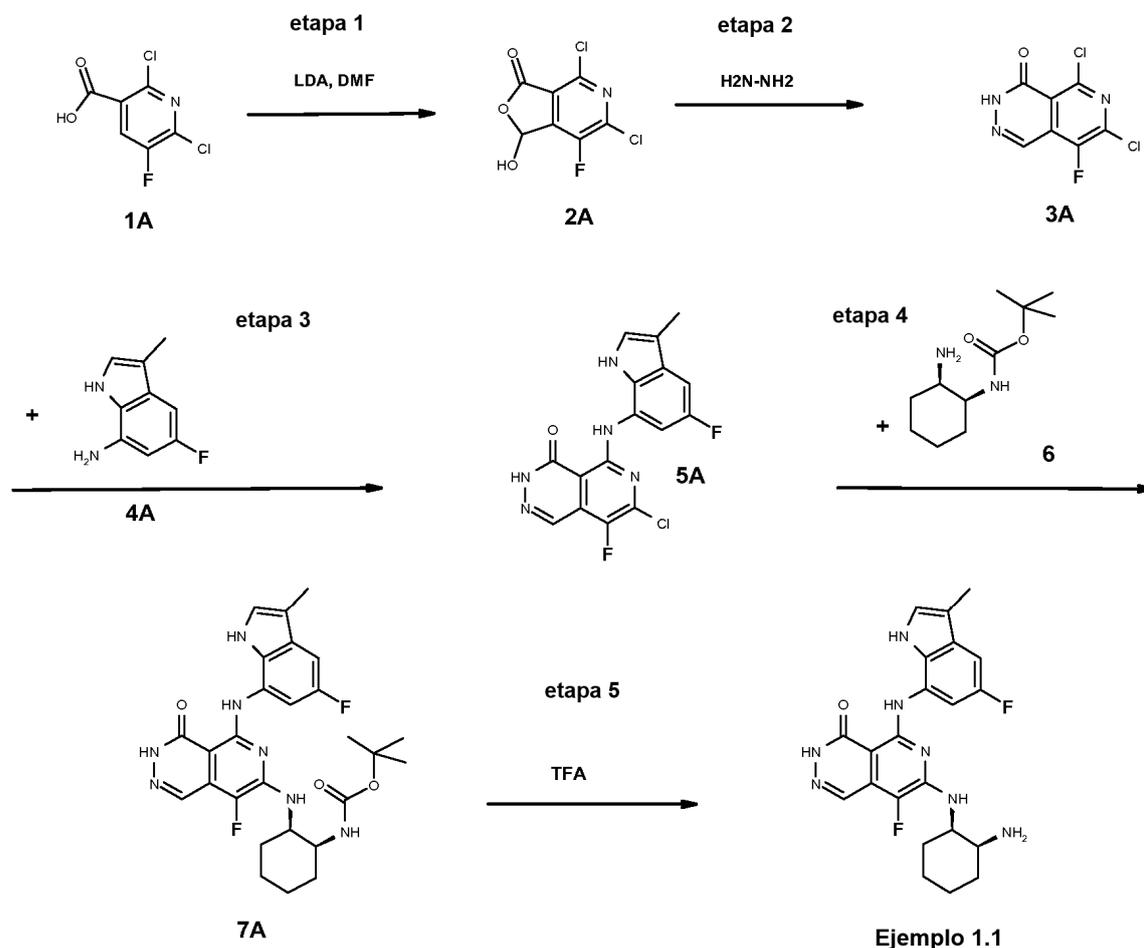
25 En la medida de los compuestos se **mencionan como tal** en un esquema de reacción y/o dentro de la parte experimental completa, tal como un compuesto está disponible en el mercado o si no, se ha descrito completamente en la técnica anterior y por lo tanto puede obtenerse en consecuencia para llevar a cabo una etapa de reacción correspondiente.

Ejemplo 1.1

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-8-fluoro-5-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

30 El Ejemplo 1.1 se sintetizó de acuerdo con el Esquema 1 mostrado a continuación:

Esquema 1



Etapa 1: Una solución 1,6 M de *n*-BuLi en hexano (31,3 ml, 50 mmol) se añadió a THF (45 ml) en nitrógeno a -78 °C, seguido de la adición gota a gota de diisopropilamina (5,06 g, 50 mmol) durante 15 min. La solución resultante se agitó durante 75 min a -78 °C. Después se añadió gota a gota una solución de **1A** (3,0 g, 14,3 mmol) en THF (6 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a -78 °C antes de la adición gota a gota de DMF (10,0 ml, 129 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C, 30 min a -50 °C y finalmente se calentó hasta TA. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la adición de una solución de HCl acuosa 1 M hasta que el pH estuviera por debajo de 7. La solución se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar **2A** bruto como un aceite amarillo (4,2 g, que contiene algo de DMF restante). El material bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC/EM encontrado para C₇H₂Cl₂N₃O₃ como (M-H)⁻ 236,0; tiempo de retención de UPLC 0,75 min.

Etapa 2: A una solución de **2A** bruto (4,2 g) en agua (85 ml) se añadió sulfato de hidrazina (4,65 g, 35,7 mmol) y trihidrato de acetato sódico (5,83 g, 42,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 1 h hasta que la reacción monitorizada por UPLC-EM indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar **3A** como un sólido amarillo. UPLC/EM encontrado para C₇H₂Cl₂FNO₃ como (M-H)⁻ 232,0; tiempo de retención de UPLC 0,73 min.

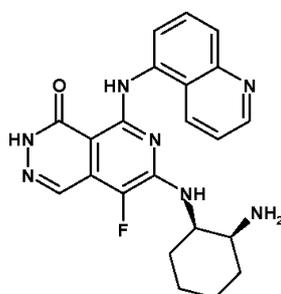
etapa 3: En un vial microondas, se añadieron **4A** (232 mg, 1,41 mmol) y DIPEA (249 mg, 1,93 mmol) a una solución de **3A** (1,29 mmol, 301 mg) en *i*-PrOH (3 ml). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en nitrógeno durante 15 horas a 110 °C. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con DCM, se filtró y se secó al vacío para proporcionar **5A** puro como un polvo marrón. UPLC/EM encontrado para C₁₆H₁₀ClF₂N₅O como (M-H)⁻ 360,0; tiempo de retención de UPLC 1,17 min.

Etapa 4: En un vial microondas, se añadieron **6** (49 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (30 mg, 0,23 mmol) a una solución de **5A** (55 mg, 0,15 mmol) en NMP (5 ml). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en nitrógeno durante 18 h a 110 °C. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **7A** bruto como un aceite negro. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC/EM encontrado para C₂₇H₃₁F₂N₇O₃ como (M+H)⁺ 540,1; tiempo de retención de UPLC 1,33 min.

Etapa 5: A una solución de **7A** bruto (82 mg, 0,15 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (2 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se disolvió en MeOH, se filtró a través de un filtro de microporo y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 1.1 como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,68 (s, 1H); 10,94 (s, 1H); 10,56 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,95-7,85 (s a, 2H); 7,43-7,37 (d, 1H); 7,32-7,26 (m, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,08-7,02 (d, 2H); 3,92-3,82 (m, 1H); 3,45-3,35 (m, 1H); 2,23 (s, 3H); 1,84-1,46 (m, 4H); 1,42-1,14 (m, 4H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₃F₂N₇O como (M+H)⁺ 440,1; tiempo de retención de UPLC 0,77 min.

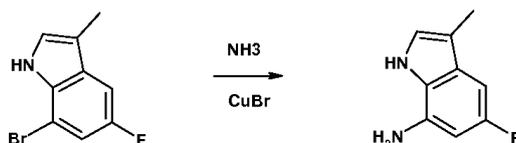
El **Ejemplo 1.2** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para el Ejemplo 1.1. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 5-aminoquinolina en lugar de compuesto **4A** como el compañero de reacción en la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-8-fluoro-5-(quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona



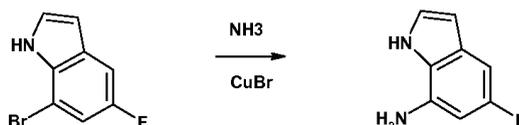
El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,72 (s, 1H); 11,91 (s, 1H); 9,02-8,97 (dd, 1H); 8,60-8,54 (dd, 1H); 8,39-8,45 (dd, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,85-7,79 (m, 2H); 7,75-7,65 (m, 3H); 7,32-7,26 (d, 1H); 4,12-4,06 (m, 1H); 3,58-3,52 (m, 1H); 1,85-1,75 (m, 2H); 1,72-1,62 (m, 2H); 1,58-1,32 (m, 4H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₂F₂N₇O como (M+H)⁺ 420,1; tiempo de retención de UPLC 0,54 min.

Preparación de 3-metil-5-fluoro-7-amino-indol



Una mezcla de 7-bromo-5-fluoro-3-metil-indol (2,5 g), Cu (0,77 g), CuBr (1,57 g) y NH₃ (30 ml de una solución acuosa al 33 %) se calentó en un autoclave durante 2 h a 170 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y el disolvente se retiró para dar 3-metil-5-fluoro-7-amino-indol como un aceite que se usó sin purificación adicional. UPLC/EM encontrado para C₉H₉F₂N₂ como (M+H)⁺ 165,2.

Preparación de 5-fluoro-7-amino-indol

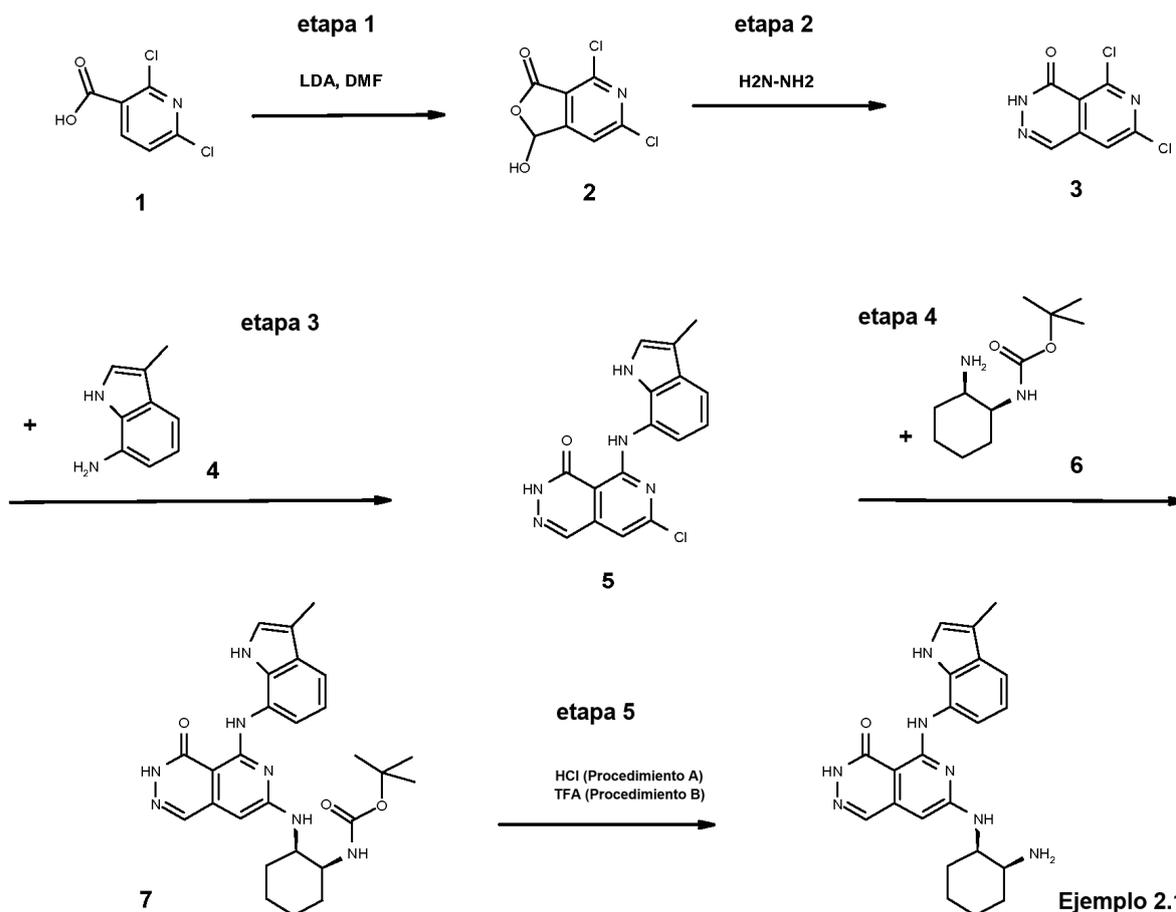


Una mezcla de 7-bromo-5-fluoro-indol (1 g), Cu (0,31 g), CuBr (0,64 g) y NH₃ (30 ml de una solución acuosa al 33 %) se calentó en un autoclave durante 1,5 h a 155 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y el disolvente se retiró para dar 5-fluoro-7-amino-indol como un aceite que se usó sin purificación adicional. UPLC/EM encontrado para C₈H₇F₂N₂ como (M+H)⁺ 151,0.

Ejemplo 2.1

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

El ejemplo 2.1 se sintetizó de acuerdo con el Esquema 2 representado a continuación:

Esquema 2**5 Etapa 1: 4,6-Dicloro-1-hidroxi-1H-furo[3,4-c]piridin-3-ona**

Se añadió *N*-butillitio (46,7 ml) a 100 ml de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de diisopropilamina (16,65 ml) durante 15 min. La mezcla se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después se añadió ácido 2,6-dicloronicotínico (7,12 g) durante 10 min. La agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ continuó durante 2 h, después se añadió DMF (23,26 ml) gota a gota manteniendo la $T < -70\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se calentó a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min y se dejó calentar a TA. La mezcla se inactivó cuidadosamente por la adición de HCl 2 N (167 ml) hasta que se alcanzó un pH ácido. La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la evaporación de los disolventes el material bruto se usó sin purificación adicional: sólido marrón. UPLC/EM encontrado para $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{N}$ como $(\text{M}-\text{H})^-$ 217,9; tiempo de retención de UPLC 0,61 min.

Etapa 2: 5,7-Dicloro-3H-pirido[3,4-d]pirazin-4-ona

- 15 A una suspensión de 4,6-dicloro-1-hidroxi-1H-furo[3,4c]piridin-3-ona (9,37 g) agitando en agua (100 ml) se añadieron sulfato de hidrazina (10,58 ml) y acetato sódico (13,56 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de Na_2CO_3 y se secaron sobre Na_2SO_4 . La evaporación hasta sequedad dio el producto deseado como un sólido marrón.
- 20 UPLC/EM encontrado para $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{N}_3$ como $(\text{M}+\text{H})^+$ 214,0/215,8/216,8; tiempo de retención de UPLC 0,62 min.

Etapa 3: 7-Cloro-5-(3-metil-1 H-indol-7-ilamino-3H-pirido[3,4-c]piridazin-4-ona

A 5,7-dicloro-3H-pirido[3,4-d]pirazin-4-ona (180 mg, 0,833 mol) en DMSO (1 ml) en un vial que se podía sellar, se añadió DIPEA (0,189 ml, 1,083 mmol) y 3-metil-1 H-indol-7-amina (158 mg, 1,083 mmol). El vial se cerró y la mezcla

se calentó en un baño de arena a 140 °C durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró al vacío. El residuo se tituló con DCM, después se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido coloreado amarillo mostaza.

5 UPLC/EM encontrado para C₁₆H₁₂CIN₅ como (M+H)⁺ 326,1; tiempo de retención de UPLC 1,10 min.

Etapa 4: éster *terc*-butílico del ácido {(1S,2R)-2-[5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]piridazin-7-ilamino]-ciclohexil}-carbámico

10 A 7-cloro-5-(3-metil-1 H-indol-7-ilamino-3H-pirido[3,4-c]piridazin-4-ona (177 mg, 0,543 mmol) en NMP (1 ml) en un vial de vidrio que puede sellarse, se añadió DIPEA (0,190 ml, 1,087 mmol) y (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (233 mg, 1,087 mmol). El vial se cerró y la mezcla de reacción se calentó en un baño de arena a 120 °C durante 3 días. La mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró al vacío. El residuo se tituló con DCM, después se recogió por filtración y se secó para dar un sólido gomoso.

Etapa 5 (Procedimiento A):

15 La goma bruta se disolvió en DCM (4ml)/MeOH (0,5 ml) y a esto se añadió HCl 4 N en dioxano (1,358 ml, 5,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se tituló con éter de dietilo. El disolvente se retiró decantando y el residuo se secó en un rotavapor. El residuo sólido bruto resultante se disolvió en 2 ml de NMP, se filtró a través de un filtro de microporo y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se aplicaron a un cartucho scx-2, liberando la base libre eluyendo con una solución de NH₃ 1 M en MeOH. El disolvente se retiró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,11 (s.a, 1H); 11,10 (s, 1H); 10,39 (s, 1H); 7,90 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H); 7,24-7,29 (d, 1H); 7,05 (s.a, 1H); 6,93-7,00 (t, 1H); 6,85-7,10 (s.a, 1 H); 3,65-3,79 (m, 1 H); 2,88-2,95 (m, 1 H); 2,28 (s, 3H); 0,71-1,79 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₁H₂₂N₆O₂ como (M+H)⁺ 404,2; tiempo de retención de UPLC 0,76 min.

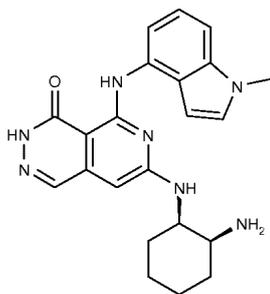
25 Etapa 5 (Procedimiento B): 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

30 En un matraz de fondo redondo de 20 ml se disolvió éster *terc*-butílico del ácido {(1S,2R)-2-[5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]piridazin-7-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (76 mg, 0,150 mmol) en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,347 ml, 4,51 mmol) para dar una solución amarilla. La mezcla se agitó a TA hasta que la reacción se completó (1 h). La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de EtOAc y se lavó con 20 ml de una solución de Na₂CO₃ al 5 %, seguido de 2 x 30 ml de agua. Las fases acuosas se reextrajeron con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para producir un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y finalmente se secó por congelación a partir de *terc*.BuOH. RMN ¹H, UPLC/EM y tiempo de retención de UPLC como se ha descrito.

35 Los **Ejemplos 2.2-2.20** se prepararon siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para el Ejemplo 2.1. El único compañero de reacción que se desvía en el anterior esquema 2 de reacción fueron los compuestos anilina sustituidos apropiados listados en el esquema anterior como compuesto **4**.

40 El **Ejemplo 2.2** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para el Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento A como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el esquema de reacción anterior fue el uso de 1-metil-1 H-indol-4-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

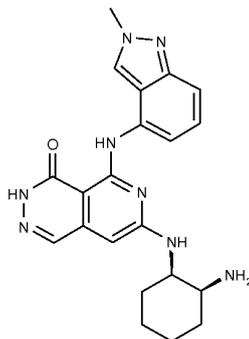


45 El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 2,162 (s.a, 1H); 11,90 (s, 1H); 8,30-8,36 (m, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,33-7,36 (d, 1 H); 7,09-7,23 (m, 3H); 6,57-6,59 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 3,92-4,15 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,18-3,23 (m, 1H); 1,32-1,81

(*m*, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₅N₇O como (M+H)⁺ 404,3; tiempo de retención de UPLC 0,75 min.

5 El **Ejemplo 2.3** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para el Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 2-metil-2H-indazol-4-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

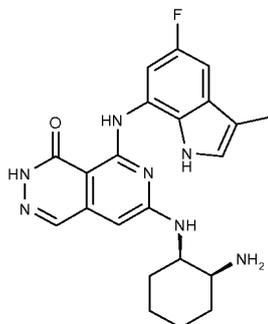


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

10 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆, 25 °C): 12,38 (s, 1H); 11,97 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,98-8,08 (*m*, 1H); 7,80 (*s.a.*, 2H); 7,38 (*s.a.*, 1H); 7,29-7,20 (*m*, 2H); 6,18 (s, 1H); 4,31 (*s.a.*, 1 H); 4,22 (s, 3H); 3,69 (*s.a.*, 1H); 1,84-1,47 (*m*, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₁H₂₄N₈O como (M+H)⁺ 405,1; tiempo de retención de UPLC 0,64 min.

15 El **Ejemplo 2.4** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 5-fluoro-3-metil-1 H-indol-7-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

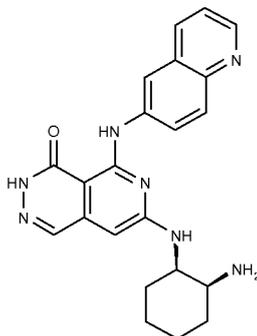


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

20 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆): 12,32 (s, 1H); 11,22 (s, 1H); 10,56 (s, 1H); 8,03 (s, 1 H); 7,65 (*s.a.*, 2H); 7,51 (*d*, 1 H); 7,25 (*s.a.*, 1 H); 7,14 (s, 1 H); 7,03 (*dd*, 1H); 6,12 (s, 1 H); 3,97 (*s.a.*, 2H); 3,42 (*s.a.*, 1 H); 2,2 (s, 3H); 1,74-1,33 (*m*, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₄N₇O como (M+H)⁺ 422,3; tiempo de retención de UPLC 0,75 min.

25 El **Ejemplo 2.5** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de quinolin-6-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-6-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

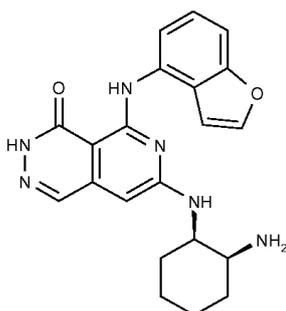


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

5 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,3 (s.a, 1 H); 11,9 (s, 1H); 8,76 (dd, 1H); 8,56 (s.a, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,03-7,91 (m, 3H); 7,52 (dd, 1H); 7,30 (s.a, 1H); 6,18 (s, 1H); 4,30 (s.a, 1H); 3,40 (s.a, 1 H); 1,95-1,20 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 402,3; tiempo de retención de UPLC 0,62 min.

El **Ejemplo 2.6** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento A como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de benzofuran-4-ilamina en lugar de compuesto 4 como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(benzofuran-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

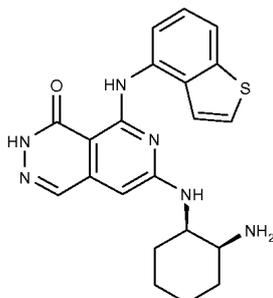


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

15 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,23 (s.a, 1H); 11,98 (s, 1H); 8,40-8,48 (m, 1H); 8,02-8,03 (d, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,18-7,34 (m, 3H); 6,95-6,98 (d, 1 H); 6,11 (s, 1 H); 3,90-4,09 (m, 1 H); 3,14-3,21 (m, 1H); 1,30-1,79 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₁H₂₂N₆O₂ como (M+H)⁺ 391,2; tiempo de retención de UPLC 0,76 min.

El **Ejemplo 2.7** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de benzo[b]tiofen-4-ilamina en lugar de compuesto 4 como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(benzo[b]thiophen-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

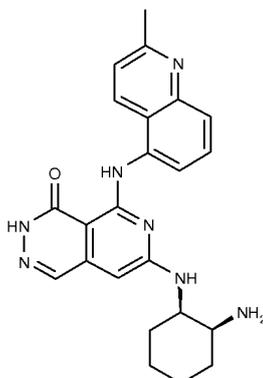


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

25 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,41 (s, 1H); 12,15 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,78 (s.a, 2H); 7,71 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,40 (dd, 2H); 6,18 (s, 1H); 4,30 (s.a, 1H); 3,65 (s.a, 1H); 1,91-1,46 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₁H₂₂N₆O₂ como (M+H)⁺ 407,3; tiempo de retención de UPLC 0,79 min.

El **Ejemplo 2.8** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 2-metil-quinolin-5-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

5 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(2-metil-quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

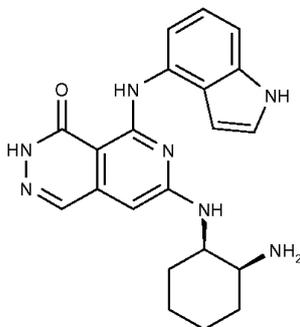


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

10 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,46 (s, 1H); 12,27 (s.a, 1H); 8,75-8,58 (m, 2H); 8,10 (s, 1H); 7,89-7,67 (m, 5H); 7,42 (s.a, 1H); 6,22 (s, 1H); 4,16 (s.a, 1H); 3,54 (s.a, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,96-1,35 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₃H₂₅N₇O como (M+H)⁺ 416,1; tiempo de retención de UPLC 0,50 min.

El **Ejemplo 2.9** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento A como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 1H-indol-4-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

15 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona



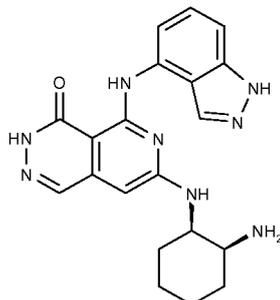
El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

20 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,15 (s.a, 1H); 11,89 (s, 1H); 11,18 (s, 1H); 8,25-8,30 (d, 1H); 7,92 (s, 1 H); 7,34-7,37 (t, 1 H); 7,03-7,22 (m, 3H); 6,58-6,62 (m, 1 H); 6,05 (s, 1H); 3,96-4,10 (m, 1H); 3,17-3,22 (m, 1H); 1,31-1,80 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₁H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 390,2; tiempo de retención de UPLC 0,67 min.

El **Ejemplo 2.10** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento A como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 1H-indazol-4-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

25

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1H-indazol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

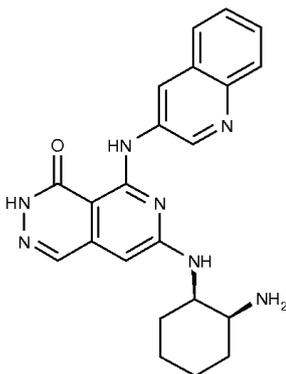


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

5 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 13,20 (s.a, 1H); 12,20 (s, 1H); 8,22-8,35 (m, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,13-7,47 (m, 3H); 6,13 (s, 1H); 3,90-4,19 (m, 1H); 3,15-3,28 (m, 1H); 1,22-1,84 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₀H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 391,1; tiempo de retención de UPLC 0,59 min.

El **Ejemplo 2.11** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de quinolin-3-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-3-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

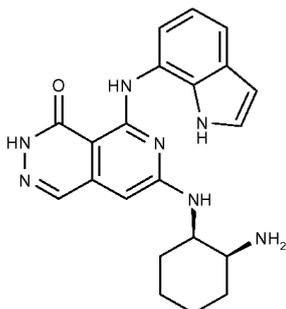


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

15 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,2 (s.a, 1H); 11,9 (s, 1H); 8,96 (s.a, 2H); 8,02 (s, 2H); 7,88 (s.a, 1H); 7,68-7,58 (m, 2H); 7,30 (s.a, 1H); 6,2 (s, 1H); 4,20 (s.a, 1H); 3,40 (s.a, 1H); 1,90-1,20 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 402,1; tiempo de retención de UPLC 0,67 min.

El **Ejemplo 2.12** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento A como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 1H-indol-7-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona



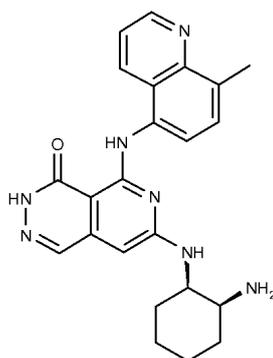
El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

25 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,09 (s.a, 1H); 11,09 (s, 1H); 10,75 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,40-7,44 (d, 1H); 7,33-7,37 (d, 1H); 7,26-7,28 (t, 1H); 6,88-7,05 (s.a, 1H); 6,94-6,99 (t, 1H); 6,45-6,48 (m, 1H); 6,01 (s, 1H); 3,62-3,74

(*m*, 1H); 2,88-2,92 (*m*, 1H); 1,05-1,59 (*m*, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₁H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 390,1; tiempo de retención de UPLC 0,70 min.

5 El **Ejemplo 2.13** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 8-metil-quinolin-5-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(8-metil-quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

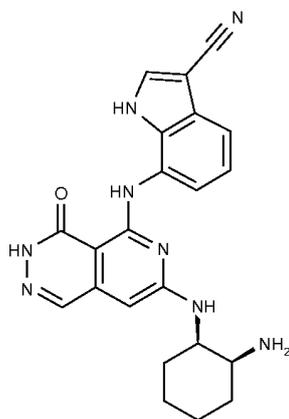


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

10 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,40 (*s*, 1H); 12,00 (*s*, 1H); 9,00 (*dd*, 1H); 8,56 (*d*, 1H); 8,36 (*s.a*, 1H); 8,06 (*s*, 1H); 7,84-7,56 (*m*, 4H); 7,32 (*s.a*, 1H); 6,16 (*s*, 1H); 4,07 (*s.a*, 1H); 3,50 (*s.a*, 1H); 2,72 (*s*, 3H); 1,84-1,55 (*m*, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₃H₂₅N₇O como (M+H)⁺ 416,1; tiempo de retención de UPLC 0,60 min.

15 El **Ejemplo 2.14** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 7-amino-1H-indol-3-carbonitrilo en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-[7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]piridazin-5-ilamino]-1H-indol-3-carbonitrilo

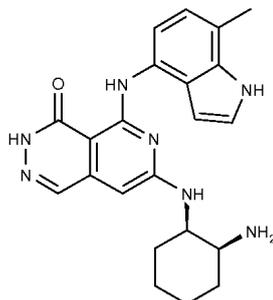


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

20 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,28 (*s*, 1H); 11,96 (*s.a*, 1H); 10,96 (*s*, 1H); 8,20 (*s*, 1H); 8,01 (*s*, 1H); 7,56 (*s.a*, 2H); 7,49 (*d*, 1H); 7,40 (*d*, 1H); 7,24 (*dd*, 1H); 7,16 (*s.a*, 1H); 6,09 (*s*, 1H); 3,61 (*s.a*, 1H); 3,14 (*s.a*, 1H); 1,58-1,17 (*m*, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 415,0; tiempo de retención de UPLC 0,64 min.

25 El **Ejemplo 2.15** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento A como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 7-metil-1H-indol-4-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(7-metil-1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

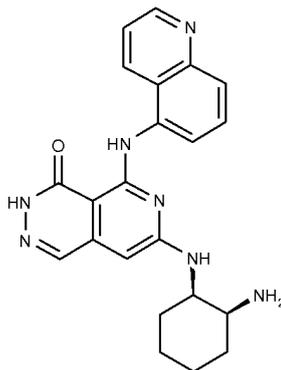


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

5 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,19 (s.a, 1H); 11,81 (s, 1H); 11,19 (s, 1H); 8,15-8,19 (d, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,34-7,37 (t, 1H); 7,12-7,23 (s.a, 1H); 6,83-6,86 (d, 1H); 6,59-6,62 (m, 1H); 6,01 (s, 1H); 3,98-4,13 (m, 1H); 3,21-3,27 (m, 1H); 2,46 (s, 3H); 1,17-1,78 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₅N₇O como (M+H)⁺ 404,1; tiempo de retención de UPLC 0,68 min.

10 El **Ejemplo 2.16** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de quinolin-5-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

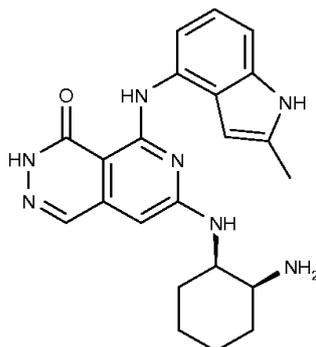


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

15 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,45 (s, 1H); 12,21 (s, 1H); 9,08-8,89 (dd, 1 H); 8,65 (d, 1H); 8,58 (s.a, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,92- 7,76 (m, 5H); 7,37 (s.a, 1H); 6,21 (s, 1H); 4,15 (s.a, 1H); 3,53 (s.a, 1H); 1,84-1,35 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 402,3; tiempo de retención de UPLC 0,62 min.

20 El **Ejemplo 2.17** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento A como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 2-metil-1H-indol-4-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(2-metil-1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

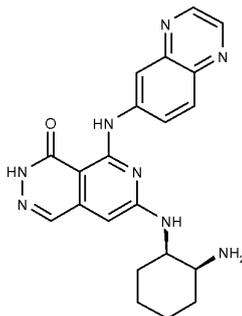


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6 , 25 °C): 12,15 (s.a, 1H); 11,75 (s, 1H); 10,99 (s, 1H) 8,17-8,26 (s, 1H); 7,09-7,22 (*m*, 1H); 6,94-7,00 (*m*, 2H); 6,29-6,32 (*m*, 1H); 6,05 (s, 1H); 3,97-4,13 (*m*, 1H); 3,19-3,24 (*m*, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,22-1,79 (*m*, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₅N₇O como (M+H)⁺ 404,1; tiempo de retención de UPLC 0,67 min.

- 5 El **Ejemplo 2.18** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de quinoxalin-6-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinoxalin-6-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona



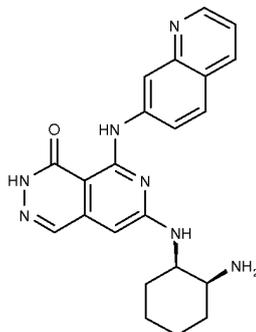
10

El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6 , 25 °C): 12,35 (s.a, 1H); 8,95 (*d*, 2H); 8,80 (s, 1H); 8,04 (s.a, 2H); 7,85 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 4,24 (s.a, 1H); 3,44 (s.a, 1H); 1,95-1,20 (*m*, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₁H₂₂N₈O como (M+H)⁺ 403,1; tiempo de retención de UPLC 0,62 min.

- 15 El **Ejemplo 2.19** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de quinolin-7-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona



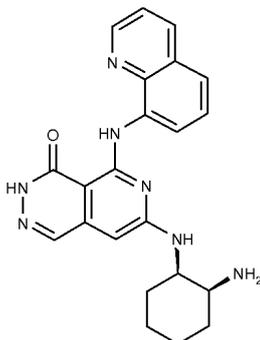
20

El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6 , 25 °C): 2,25 (s.a, 1H); 11,88 (s, 1H); 8,83 (*dd*, 1H); 8,76 (*d*, 1H); 8,28 (*d*, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,72 (*dd*, 1H); 7,36 (*dd*, 1H); 7,30-7,22 (*m*, 1H); 6,16 (s, 1H); 4,18 (s.a, 1H); 3,20 (s.a, 1H); 1,85-1,20 (*m*, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 402,1; tiempo de retención de UPLC 0,54 min.

- 25 El **Ejemplo 2.20** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 2.1. La desprotección de Boc se realizó por el Procedimiento B como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de quinolin-8-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-8-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona



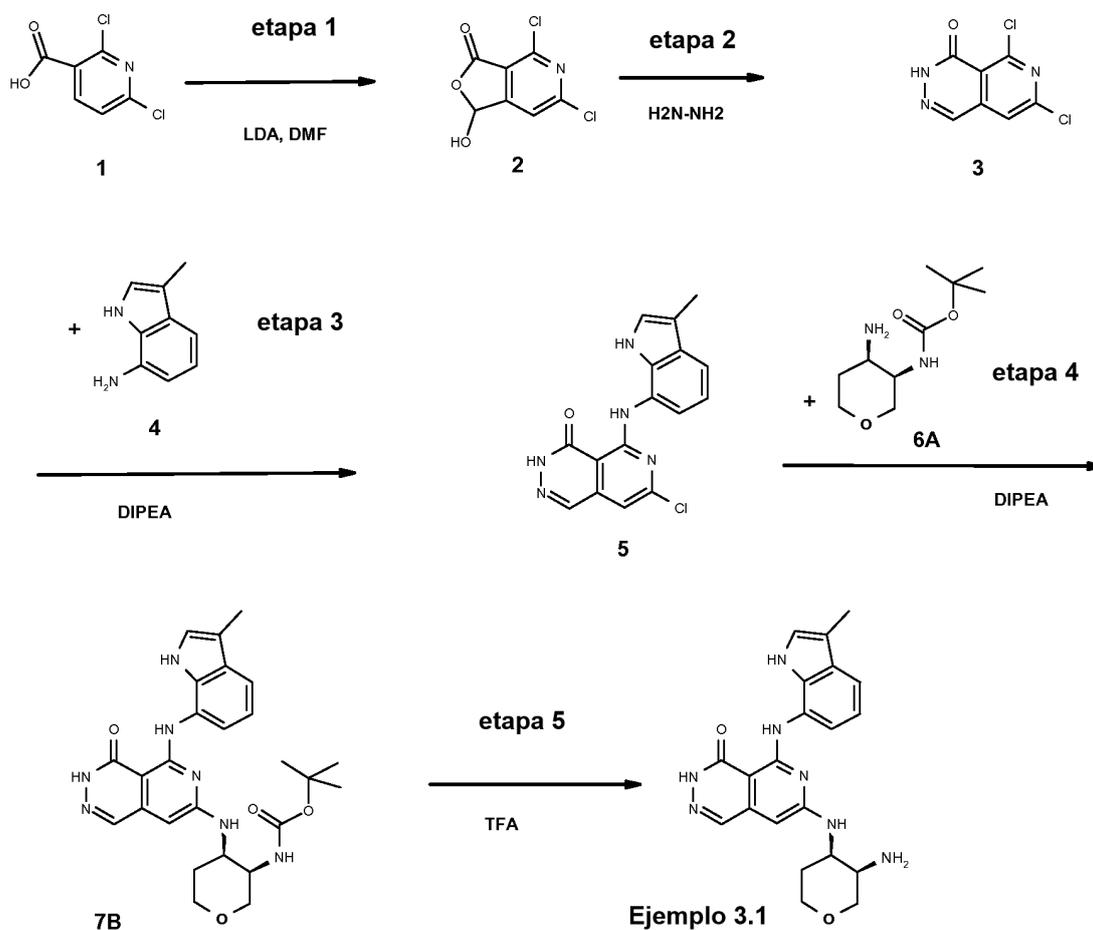
El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

5 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 13,03 (s, 1H); 12,21 (s, 1H); 9,05 (s.a, 1H); 8,95 (dd, 1H); 8,39 (dd, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,84 (s.a, 2H); 7,68-7,51 (m, 3H); 7,35 (s.a, 1H); 6,21 (s, 1H); 4,40 (s.a, 1H); 3,74 (s.a, 1H); 1,93-1,42 (m, 8H); UPLC/EM encontrado para C₂₂H₂₃N₇O como (M+H)⁺ 402,3; tiempo de retención de UPLC 0,74 min.

Ejemplo 3.1 7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

El Ejemplo 3.1 se sintetizó de acuerdo con el Esquema 3 mostrado a continuación.

Esquema 3



Etapa 1-Etapa 3 como se describe para el Ejemplo 2.1

Etapa 4: éster *tert*-butílico del ácido {(3R,4R)-4-[5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[3,4d]-piridazin-7-ilamino]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico

5 A una solución de 5,7-dicloro-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona (100 mg) en NMP (1 ml) en un tubo microondas se añadieron DIPEA (0,107 ml) y éster *tert*-butílico del ácido ((3R,4R)-4-amino-tetrahydro-piran-3-il)-carbámico (133 mg). El tubo se cerró y se calentó en un baño de arena a 100 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de EtOAc y se lavó con salmuera (2 x 50 ml). Las fases acuosas se re-extrajeron con EtOAc (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron hasta sequedad dejando un sólido amarillo. La purificación se efectuó a través de cromatografía ultrarrápida.

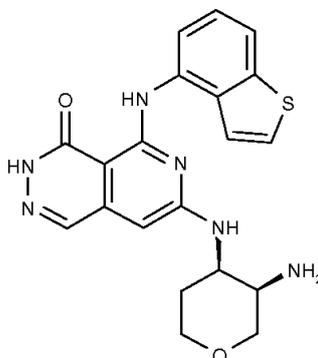
10 Etapa 5: 7-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)pirido[4,3-d]piridazin-4(3H)-ona

15 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido {(3R,4R)-4-[5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[3,4d]-piridazin-7-ilamino]-tetrahidro-piran-3-il}-carbámico (76 mg) en DCM se añadió TFA (0,347 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a Ta, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 5 % (20 ml) y agua (2 x 30 ml). Las fases acuosas se re-extrajeron con EtOAc (30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para producir un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para producir el producto como un sólido amarillo.

20 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,12 (s.a, 1H); 10,96 (s, 1H); 10,35 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,23-7,43 (m, 2H); 6,88-7,11 (m, 3H); 6,00 (s, 1H); 3,62-3,86 (m, 2H); 3,51 (d, 1H); 3,18 (d, 1H); 3,10 (s.a, 1H); 2,62-2,76 (m, 1H); 2,28 (d, 3H); 1,54-1,70 (m, 1H); 1,49 (s.a, 1H); 1,41 (d, 1H); UPLC/EM encontrado para C₂₁H₂₃N₇O₂ como (M+H)⁺ 406,2; tiempo de retención de UPLC 0,67 min.

El **Ejemplo 3.2** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 3.1. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de benzo[b]tiofen-4-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

25 7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahydro-piran-4-ilamino)-5-(benzo[b]tiofen-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona



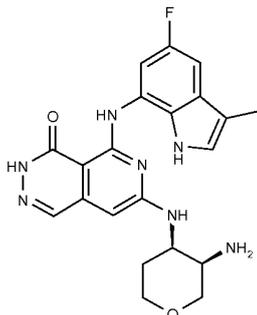
El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

30 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,43 (s, 1H); 12,08 (s, 1H); 8,37 (s.a, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,94 (s.a, 2H); 7,86 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,56 (s.a, 1H); 7,43 (t, 1H); 6,15 (s, 1H); 4,26 (s.a, 1H); 3,99 (dd, 1H); 3,91 (d, 1H); 3,70 (s.a, 1H); 3,68-3,57 (m, 2H); 2,03 (cd, 1H); 1,76 (d, 1H); UPLC/EM encontrado para C₂₀H₂₀N₆O₂S como (M+H)⁺ 409,3; tiempo de retención de UPLC 0,69 min.

El **Ejemplo 3.3** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 3.1. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamina en lugar de compuesto **4** como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

35

7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona

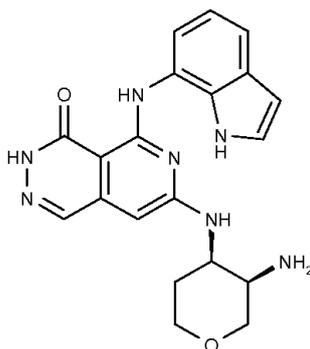


El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

5 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,34 (s, 1H); 11,08 (s, 1H); 10,58 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,82 (s.a, 3H); 7,38 (s.a, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,08 (dd, 1H); 6,09 (s, 1H); 3,83-3,98 (m, 2H); 3,69 (d, 1H); 3,62-3,22 (m, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,91 (dd, 1H); 1,62 (d, 1H); UPLC/EM encontrado para C21H22FN7O2 como (M+H)⁺ 424,2; tiempo de retención de UPLC 0,72 min.

10 El **Ejemplo 3.4** se preparó siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para Ejemplo 3.1. La desprotección de BOC se realizó por el Procedimiento A como se describe para el Ejemplo 2.1 etapa 5. La única diferencia en el anterior esquema de reacción fue el uso de 1H-indol-7-ilamina en lugar de compuesto 4 como el compañero de reacción de la etapa 3 de reacción.

7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona



El compuesto se caracterizó después de la purificación por HPLC preparativa.

15 RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆, 25 °C): 12,15 (s.a, 1H); 11,00 (s, 1H); 10,75 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,35-7,39 (d, 1H); 7,29-7,34 (d, 1H); 7,25-7,28 (t, 1H); 7,00-7,14 (s.a, 1H); 6,95-7,00 (t, 1H); 6,45-6,48 (m, 1H); 6,01 (s, 1H); 3,52-3,75 (m, 2H); 3,45-3,54 (m, 1 H); 3,10-3,19 (m, 2H); 1,35-1,69 (m, 2H); UPLC/EM encontrado para C21H23N7O como (M+H)⁺ 392,1; tiempo de retención de UPLC 0,58 min.

Parte biofarmacéutica

20 Los compuestos de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable muestran propiedades farmacológicas valiosas como se describe en los ensayos a continuación y por lo tanto están indicados para terapia.

Ensayo de enzima SYK

25 Un número de compuestos de la presente invención se evaluó en un ensayo de desplazamiento de movilidad de microfluidos basado en chips. Todos los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 384 pocillos. Cada placa de ensayo contenía diluciones seriadas 8 puntos para 40 compuestos de ensayo, así como diluciones seriadas 8 puntos de estaurosporina como compuesto de referencia, más 16 controles altos y 16 bajos. El manejo del líquido y las etapas de incubación se realizaron en un puesto de trabajo Thermo CatX equipado con un Innovadyne Nanodrop Express. Entre las etapas de pipeteado, las puntas se limpiaron en ciclos de lavado usando tampón de lavado. Las placas de ensayo se prepararon por adición de 50 nl por pocillo de solución compuesto en DMSO al 90 %.

30 Las reacciones con quinasa se iniciaron por la adición paso a paso de 4,5 µl por pocillo de solución de péptido/ATP (HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, Tween20 al 0,02 %, BSA al 0,02 %, DMSO al 0,6 %, beta-glicerofosfato 10 mM y ortovanadato sódico 10 µM, MgCl₂ 1 mM, MnCl₂ 3 mM, ATP 4 µM, péptido 4 µM (5-Fluo-Ahx-GAPDYENLQELNKK-Amida) y 4,5 µl por pocillo de solución de enzima (HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 1 mM,

35 Tween20 al 0,02 %, BSA al 0,02 %, DMSO al 0,6 %, beta-glicerofosfato 10 mM y ortovanadato sódico 10 µM, MgCl₂

1 mM, MnCl₂ 3 mM, SYK 4 nM (SYK(2-635), de producción propia a partir de células de insecto). Las reacciones de quinasa se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y posteriormente terminaron por la adición de 16 µl por pocillo de solución de parada (HEPES 100 mM pH 7,5, DMSO al 5 %, reactivo de recubrimiento Caliper al 0,1 %, EDTA 10 mM y Brij35 al 0,015 %). Las placas con reacciones quinasa terminadas se transfirieron a los puestos de trabajo Caliper LC3000 para leer. Los péptidos fosforilados y sin fosforilar se separaron usando la tecnología de desplazamiento de movilidad de microfluidos Caliper. Brevemente, las muestras de reacciones quinasa terminadas se aplicaron al chip. Los analitos se transportan a través del chip por flujo constante de tampón y la migración del péptido sustrato se monitoriza por la señal de fluorescencia de su etiqueta. El péptido fosforilado (producto) y el péptido sin fosforilar (sustrato) se separan en un campo eléctrico por su relación carga/masa. Las actividades quinasa se calcularon a partir de las cantidades de fosfo-péptido formado. Los valores IC50 se determinaron a partir de los valores del porcentaje de inhibición a diferentes concentraciones de compuesto por análisis de regresión no lineal.

Preparación de diluciones de compuesto

Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO (10 mM) y se transfirieron en un matraz plano de 1,4 ml o en tubos Matrix con forma de V llevando una única matriz 2D. Las soluciones madre se almacenaron a +2 °C si no se usaron inmediatamente. Para el procedimiento de ensayo los viales se descongelaron y se identificaron mediante un barrido mediante el que se generó una hoja de trabajo que guió las posteriores etapas de trabajo.

Las diluciones de compuesto se realizaron en placas de 96 pocillos. Este formato permitió el ensayo de como máximo 40 compuestos de ensayo individuales a 8 concentraciones (puntos únicos) incluyendo 4 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluía la producción de "placas de pre-dilución", "placas maestras" y "placas de ensayo".

Placas de pre-dilución: se usaron placas de 96 pocillos de polipropileno como placas de pre-dilución. Se prepararon un total de 4 placas de pre-dilución incluyendo 10 compuestos de ensayo cada uno en las posiciones de placa A1-A10, un compuesto convencional en A11 y un control de DMSO en A12. Todas las etapas de dilución se realizaron en un robot HamiltonSTAR.

Placas maestras: se transfirieron 30 µl de diluciones de compuesto individuales incluyendo el compuesto convencional y los controles de las 4 "placas de pre-dilución" en una "placa maestra" de 384 pocillos incluyendo las siguientes concentraciones 1.810, 362, 72,5, 54,6, 14,5, 2,9, 0,58 y 0,12 µM, respectivamente en DMSO al 90 %.

Placas de ensayo: se prepararon después "placas de ensayo" idénticas pipeteando 50 nl de cada dilución de compuesto de las "placas maestras" en "placas de ensayo" de 384 pocillos por medio de un dispensador HummingBird de 384 canales. Estas placas se usaron directamente para el ensayo que se realizó en un volumen total de 9,05 µl. Esto dio lugar a una concentración final de compuesto de 10, 2,0, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 y 0,000128 µM y una concentración final de DMSO del 0,5 % en el ensayo.

En el presente ensayo, los compuestos de la presente invención tenían valores IC50 proporcionados a continuación:

Ejemplo	IC50 [µM]
1.1	0,002
1.2	0,044
2.1	0,0016
2.2	0,0006
2.3	0,0011
2.4	0,0013
2.5	0,0016
2.6	0,002
2.7	0,0021
2.8	0,0023
2.9	0,0027
2.10	0,0052
2.11	0,0054
2.12	0,007
2.13	0,007
2.14	0,008
2.15	0,009
2.16	0,009

Ejemplo	IC50 [μ M]
2.17	0,016
2.18	0,026
2.19	0,042
2.20	0,045
3.1	0,009
3.2	0,0018
3.3	0,002
3.4	0,032
[uM] o [μ M] significa micromolar	

Sección de utilidades

5 Los compuestos de la presente invención son por lo tanto generalmente útiles en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades donde por ejemplo la inhibición de SYK juega un papel, por ejemplo enfermedades o trastornos mediados por linfocitos B, células mieloides, neutrófilos, mastocitos, plaquetas y/o eosinófilos por ejemplo rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de un órgano o un tejido, arterioesclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular tal como angioplastia, restenosis, hipertensión, fallo cardíaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del SNC tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, choque séptico o síndrome de distrés respiratorio adulto, isquemia/lesión por reperfusión por ejemplo infarto de miocardio, ictus, isquemia intestinal, fallo renal o choque hemorrágico o choque traumático.

15 Los agentes de la presente invención también son útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o de enfermedades autoinmunes por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroides de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes (tipo I y II) y los trastornos asociados a los mismos, manifestaciones vasculares de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (vasculitis), enfermedades respiratorias tales como asma o lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades inmunológicamente mediadas, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel (tales como psoriasis, dermatitis atópicas, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis irritante de contacto y dermatitis eccematosas adicionales, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias del ojo, por ejemplo síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. Trombocitopenia inmune y/o idiopática, alergias, curación de heridas, enfermedad de injerto frente a hospedador. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la prevención o el tratamiento de tumores, por ejemplo tumores cerebrales y otros del sistema nervioso central (por ejemplo tumores de las meninges, del cerebro, de la médula espinal, de los nervios craneales y de otras partes del sistema nervioso central, por ejemplo glioblastomas o blastomas medulares); cáncer de cabeza y/o cuello; tumores de mama; tumores del sistema circulatorio (por ejemplo, de corazón, de mediastino y de pleura y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado al tumor); tumores del sistema excretor (por ejemplo, riñón, pelvis renal, uréter, vejiga, otros y órganos urinarios no especificados); tumores del tracto gastrointestinal (por ejemplo esófago, estómago, intestino delgado, colon, colorrectal, unión rectosigmoidea, recto, ano y canal anal), tumores que implican el hígado y los ductos biliares intrahepáticos, vesícula biliar, otros y partes sin especificar del tracto biliar, páncreas, otros y órganos digestivos; cabeza y cuello; cavidad oral (labio, lengua, encía, suelo de la boca, paladar y otras partes de la boca, glándula parótida y otras partes de las glándulas salivares, amígdala, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe y otros sitios en el labio, la cavidad oral y la faringe); tumores del sistema reproductor (por ejemplo vulva, vagina, cérvix uterino, cuerpo uterino, útero, ovario y otros sitios asociados a los órganos genitales femeninos, placenta, pene, próstata, testículos y otros sitios asociados a los órganos genitales masculinos); tumores del tracto respiratorio (por ejemplo cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios y pulmón, por ejemplo cáncer pulmonar microcítico o cáncer pulmonar no microcítico); tumores del sistema esquelético (por ejemplo hueso y cartílago articular de las extremidades, cartílago articular de los huesos y otros sitios); tumores de la piel (por ejemplo melanoma maligno de la piel, cáncer de piel distinto de melanoma, carcinoma de piel de células basales, carcinoma de células escamosas de la piel, mesotelioma, sarcoma de Kaposi); y tumores que implican otros tejidos incluyendo nervios periféricos y el sistema nervioso autónomo, el tejido conjuntivo y suave, el retroperitoneo y el peritoneo, el ojo y sus anexos, la tiroides, la glándula adrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasma secundario y sin especificar maligno de los nodos linfáticos, neoplasma maligno secundario de los sistemas respiratorio y digestivo y neoplasma maligno secundario de otros sitios, tumores de la sangre y del sistema linfático (por ejemplo enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfomas relacionados con el SIDA, enfermedades inmunoproliferativas malignas, mieloma múltiple y neoplasmas de células plasmáticas malignas, leucemia linfoide, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de células especificadas

tipo linfoma del linfocitos B grandes difusos, leucemia de un tipo celular sin especificar, neoplasmas malignos distintos y sin especificar del tejido linfoide, el hematopoyético y relacionados, por ejemplo linfoma difuso de células grandes, linfoma de linfocitos T o linfoma de linfocitos T cutáneos). El cáncer mielóide incluye por ejemplo la leucemia mielóide aguda o crónica.

- 5 Donde se menciona anteriormente en el presente documento y posteriormente un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también la metástasis en el órgano o el tejido original y/o en cualquier otra localización están implicados alternativamente o además, cualquiera que sea la localización del tumor y/o la metástasis.

Dosificación o dosificaciones, administración o administraciones:

- 10 Para los usos anteriores la dosificación requerida variará por supuesto dependiendo del modo de administración, de la afección particular a tratarse y del efecto deseado. En general, los resultados satisfactorios se indican a obtenerse sistémicamente a dosificaciones diarias de aproximadamente 0,02 a 25 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en los mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, puede estar típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 2 g, administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitarias para administración oral pueden comprender típicamente desde 0,1 a 500 mg de ingrediente activo.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier ruta convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables o suspensiones, entéricamente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, tópicamente, por ejemplo en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas o en una forma nasal o de supositorio. La administración tópica puede por ejemplo ser para la piel. Una forma adicional de administración tópica puede ser al ojo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención asociado a al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de forma convencional mezclando con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma libre o en una forma salina farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indica anteriormente. Tales sales pueden prepararse de forma convencional y pueden mostrar típicamente el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

Combinaciones:

- 30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como el ingrediente activo solo o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios o regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con un agente activo eficaz en diversas enfermedades como se describe anteriormente, por ejemplo con ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas o sus análogos o derivados inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, Isa tx247, FK-506, sirolimo o everolimo; corticosteroides por ejemplo prednisona; ciclofosfamida; azatioprina; metotrexato; sales de oro, sulfasalazina, antimaláricos; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxiespergualina; un agonista del receptor EDG que tiene actividad "homing" aceleradora de los linfocitos, por ejemplo FTY720 o un análogo del mismo, anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, D2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo CTLA4lg.

- 40 Un compuesto de la presente invención también puede usarse con ventaja en combinación con otros agentes antiproliferativos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la aromatasas, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulos, agentes alquilantes, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que disminuyen la actividad proteína quinasa y compuestos adicionales anti-angiogénicos, agonistas de la gonadorelina, antiandrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida (TEMODAL®).

- 50 La frase "inhibidores de la aromatasas" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que inhiben la producción de estrógenos, es decir la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. La frase incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol y, muy especialmente, letrozol. Una combinación de la presente invención que comprende un agente antineoplásico que es un inhibidor de la aromatasas puede ser particularmente útil para el tratamiento de tumores de mama positivos al receptor de hormonas.

- 55 El término "antiestrógenos" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno.

La frase "inhibidores de la topoisomerasa I" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a las antraciclinas doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, por ejemplo CAELYX™), epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido.

5 La frase "inhibidores de la topoisomerasa II" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a las antraciclinas doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, por ejemplo CAELYX™), epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido.

10 La frase "agentes activos de microtúbulos" se refiere a agentes estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos que incluyen, pero no se limitan a los taxanos paclitaxel y docetaxel, los alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina y vinorelbina, discodermolida y epotilonas, tales como epotilona B y D.

La frase "agentes alquilantes" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a ciclofosfamida, ifosfamida y melfalano.

La frase "inhibidores de la histona desacetilasa" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa.

15 La frase "inhibidores de la farnesil transferasa" se refiere a compuestos que inhiben la farnesil transferasa y que poseen actividad antiproliferativa.

La frase "inhibidores de COX-2" se refiere a compuestos que inhiben la enzima ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) y que poseen actividad antiproliferativa tales como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®) y lumiracoxib (COX189).

20 La frase "inhibidores de MMP" se refiere a compuestos que inhiben la metaloproteínasa de la matriz (MMP) y que poseen actividad antiproliferativa.

La frase "antimetabolitos antineoplásicos" incluye, pero no se limita a 5-fluorouracilo, tegafur, capecitabina, cradribina, citarabina, fosfato de fludarabina, fluorouridina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexato, edatrexato y sales de tales compuestos y adicionalmente ZD 1694 (RALTITREXED™), LY231514 (ALIMTA™), LY264618 (LOMOTREXOL™) y OGT719.

25 La frase "compuestos de platino" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a carboplatino, cis-platino y oxiplatino.

30 La frase "compuestos que disminuyen la actividad proteína quinasa y compuestos anti-angiogénicos adicionales" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a compuestos que disminuyen la actividad de por ejemplo el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), c-Src, la proteína quinasa C, el Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (PDGF), la Bcr-Abl tirosina quinasa, c-kit, Flt-3 y el Receptor del Factor I de Crecimiento tipo Insulina (IGF-IR) y las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y los compuestos anti-angiogénicos que tienen otro mecanismo de acción que disminuye la actividad proteína quinasa.

La frase "agonista de gonadorelina" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a abareliz, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se desvela en el documento US 4.100.274.

35 El término "anti-andrógenos" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a bicalutamida (CASODEX™), que puede formularse, por ejemplo, como se desvela en el documento US 4.636.505.

El término "bengamidas" se refiere a bengamidas y derivados de las mismas que tienen propiedades antiproliferativas.

40 El término "bisfosfonatos" como se usa en el presente documento, pero no se limita a ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risendrónico y ácido zoledrónico.

La frase "anticuerpos antiproliferativos" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a trastuzumab (Herceptina™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4.

45 De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación proporciona:

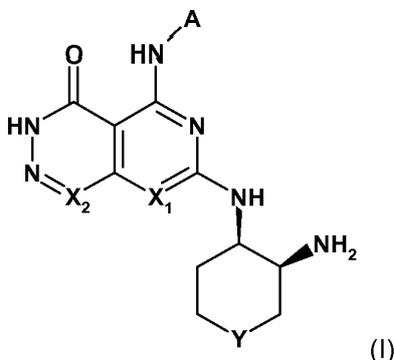
(1) Un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, especialmente para usar como un producto farmacéutico.

50 (2) Un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para usar como un inhibidor de SYK, por ejemplo para usar en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente en el presente documento.

- (3) Una composición farmacéutica, por ejemplo para usar en cualquiera de las indicaciones expuestas anteriormente en el presente documento, que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para los mismos.
- 5 (4) Un procedimiento para el tratamiento de cualquier indicación particular expuesta anteriormente en el presente documento en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- (5) El uso de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la que la activación de la tirosina quinasa SYK juega un papel o está implicada; por ejemplo como se analiza anteriormente.
- 10 (6) Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y al menos una segunda sustancia farmacéutica en la que dicha segunda sustancia farmacéutica puede seleccionarse de agentes anti-neoplásicos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores y agentes antiproliferativos como se expone anteriormente en el presente documento.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

5 X1 es CR₁;
X2 es CH;
Y es CH₂ u O;

A es un heteroarilo bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos en el anillo, en el que 1 - 3 de dichos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en el que dicho heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con un R₂ o en un átomo de nitrógeno con un R₃;

10 R₁ es H, Hal o alquilo C₁₋₄;
R₂ es H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, CN o Hal; y
R₃ es H o alquilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

15 X1 es CH;
X2 es CH;
Y es CH₂;

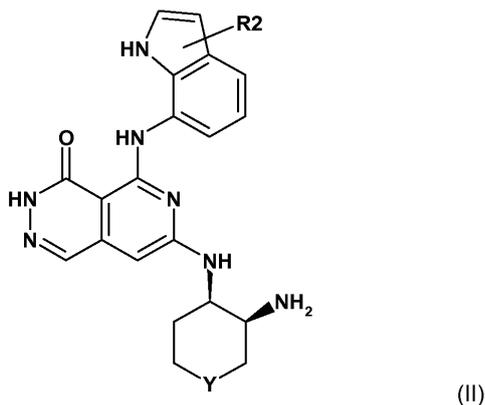
A es un heteroarilo bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos en el anillo, en el que 1 - 2 de dichos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en el que dicho heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con un R₂ y en un átomo de nitrógeno con un R₃; R₂ es H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, CN o Hal; y
20 R₃ es H o alquilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

25 X1 es CH;
X2 es CH;
Y es CH₂;

A es un resto indol no sustituido o sustituido, en el que el sustituyente es R₂ y está unido a un átomo de carbono del resto indol; en el que
R₂ es alquilo C₁₋₄.

30 4. Un compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que



Y es CH₂ u O; y

R2 es H, alquilo C₁₋₄ o Hal.

5. Un compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

Y es CH₂; y

5 R2 es H o alquilo C₁₋₄ o Hal.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de:

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-8-fluoro-5-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

10 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-8-fluoro-5-(quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1-metil-1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(2-metil-2H-indazol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

15 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-6-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(benzofuran-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(benzo[b]tiofen-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(2-metil-quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

20 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1H-indazol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-3-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(8-metil-quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-[(1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino]-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]piridazin-5-ilamino]-1H-indol-3-carbonitrilo,

25 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(7-metil-1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-5-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(2-metil-1H-indol-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinoxalin-6-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

30 7-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-5-(quinolin-8-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(benzo[b]tiofen-4-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona,

7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(5-fluoro-3-metil-1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona y

7-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-5-(1H-indol-7-ilamino)-3H-pirido[3,4-d]piridazin-4-ona.

35 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

40 8. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más co-agentes terapéuticamente activos.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como un medicamento.

45 10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se selecciona de rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de un órgano o un tejido, arterioesclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular, angioplastia, restenosis, hipertensión, fallo cardiaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa, SIDA, choque séptico, síndrome de distrés respiratorio adulto, isquemia/lesión por reperusión, infarto de miocardio, ictus, isquemia intestinal, fallo renal, choque hemorrágico y choque traumático.