(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 608 761**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2009 PCT/US2009/053913**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010 WO10019899**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2009 E 09791542 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2313407**

(54) Título: **Inhibidores de cMET**

(30) Prioridad:

14.08.2008 US 88959 P
25.11.2008 US 117910 P
17.03.2009 US 161007 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2017

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es:

BRESSI, JEROME, C.;
CHU, SHAOSONG;
ERICKSON, PHILIP;
KOMANDLA, MALLAREDDY;
KWOK, LILY;
LAWSON, JOHN, D.;
STAFFORD, JEFFREY, A.;
WALLACE, MICHAEL, B.;
ZHANG, ZHIYUAN y
DAS, SANJIB

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de cMET

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que pueden usarse para inhibir a cMET, así como a composiciones de materia, kits y artículos de fabricación que comprenden estos compuestos. La invención también se refiere a métodos para inhibir a cMET y a métodos de tratamiento que usan compuestos de acuerdo con la presente invención. Además, la presente invención se refiere a métodos para producir los compuestos de la presente invención, así como a compuestos intermedios útiles en dichos métodos.

Antecedentes de la invención

La cMET quinasa es una tirosina quinasa receptora. El HGF (factor de crecimiento de hepatocitos, también conocido como factor de dispersión (*scatter)*), el ligando de cMET, se secreta por células de origen mesodérmico mientras que cMET se expresa predominantemente en células de origen epitelial/endotelial, dando como resultado una señalización celular paracrina epitelial-mesenquimal (Stoker, M. et al., Nature 327: 239-242 (1987)). La unión de HGF a la región extracelular de cMET activa la actividad de tirosina quinasa de cMET intracelular. Se cree que la cMET está implicada en sucesos de fosforilación de proteínas que regulan la proliferación celular, la apoptosis, la motilidad, y la disociación de interacciones célula-célula, la morfogénesis, la angiogénesis, y la transición epitelial-mesenquimal. La mala regulación de cMET puede dar lugar a proliferación y supervivencia celular no regulada. Se cree que cMET es un regulador clave del crecimiento invasivo, la tumorigénesis del cáncer, y la progresión a metástasis (Trusolino, T. y Comoglio, P. Nature Reviews Cancer: 2: 289-300 (2002)). La amplificación, alteración, y mutación génica así como la sobreexpresión de proteína de cMET o la inactivación de cMET mediante mecanismos autocrinos o paracrinos se ha detectado en una gran variedad de carcinomas. Por ejemplo, en tejido de cáncer gástrico humano, se ha observado que cMET está sobreexpresado y amplificado (Smolen, G.A., et al. PNAS 103: 2316-2321, (2006)). En glioblastomas y carcinomas de pulmón, tiroides y mama humanos, se ha descubierto que cMET está activado como resultado de niveles aumentados y señalización autocrina de HGF (Birchmeier, C. et al. Rev. Mol. Cell Biol. 4: 915-925, (2003)). En tejido de cáncer de pulmón humano, se ha observado que la señalización de cMET está regulada positivamente como mecanismo de resistencia a fármacos (Engelman, J.A., et al. Science 316: 1049-1043, (2007)). Se han comunicado mutaciones de activación en cMET, aunque no de forma habitual, en carcinomas papilares renales esporádicos y hereditarios, en carcinomas escamosos de cabeza y cuello así como en cánceres gástricos y de pulmón. Además, la expresión aumentada, la alteración más frecuente de cMET observada en una gran variedad de tumores humanos (incluyendo, pero sin limitación, cáncer renal, ovárico, hepatocelular, de pulmón no microcítico, óseo, metástasis en el hígado de cánceres de colon, oral de células escamosas, esofágico, gástrico, pancreático, y prostático), se correlaciona con un mal pronóstico (Benvenuti, S. y Comoglio, P.M., J. Cell. Physiol. 213: 316-325, (2007)).

El documento WO 2007/075567 describe el uso de determinados compuestos de triazolopiridazina como moduladores de proteínas tirosina quinasa, en particular inhibidores de c-Met, y el uso de dichos compuestos para reducir o inhibir la actividad de quinasa de c-Met y para modular la expresión de c-Met en una célula o un sujeto, y el uso de dichos compuestos para prevenir o tratar en un sujeto un trastorno proliferativo celular y/o trastornos relacionados con c-Met.

El documento WO 2008/021781 describe [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazinas, y composiciones farmacéuticas de las mismas, que son inhibidoras de quinasas, tales como c-Met y son útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con la desregulación de las vías de las quinasas.

El documento WO 2008/064157 describe imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinas y imidazo[1,2-a]pirimidinas, y composiciones farmacéuticas de las mismas, que son inhibidoras de quinasas, tales como c-Met y son útiles en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con la desregulación de las vías de las quinasas.

Sigue existiendo la necesidad de hallar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. La inhibición de cMET es una diana especialmente atractiva para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos debido a su importante papel en el cáncer y otras enfermedades.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad para inhibir a cMET. La presente invención también proporciona composiciones, artículos de fabricación y kits que comprenden estos compuestos. Además, en el presente documento se describen métodos para producir los compuestos de la presente invención, así como compuestos intermedios útiles en dichos métodos.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de cMET de acuerdo con la presente invención como principio activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención

pueden comprender opcionalmente un 0,001 %-100 % de uno o más inhibidores de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender opcionalmente uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en excipientes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes, vehículos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, y agentes tamponadores del pH. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse o coadministrarse a través de una gran variedad de rutas, incluyendo, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intraperitoneal, vía intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo, mediante un catéter o estent), subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Las composiciones también pueden administrarse o coadministrarse en formas de dosificación de liberación lenta.

La invención también se refiere a kits y a otros artículos de fabricación para tratar patologías asociadas con cMET.

En una realización, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de cMET de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar la patología para la que se administrará la composición, información acerca del almacenamiento, información acerca de la dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas monodosis y multidosis.

En otra realización, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de cMET de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica la patología para la que se administrará la composición, información acerca del almacenamiento, información acerca de la dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas monodosis y multidosis.

También se describen métodos para preparar los compuestos, composiciones y kits de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, en el presente documento se describen varios esquemas sintéticos para sintetizar compuestos de acuerdo con la presente invención.

También se describen métodos para usar los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención.

En una realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para inhibir a cMET.

Los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para tratar una patología para la que cMET posee una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología de la patología.

En otra realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de una patología que se sabe que está mediada por cMET, o que se sabe que se trata con inhibidores de cMET.

Nótese con respecto a todas las realizaciones anteriores que la presente invención está destinada a abarcar todas las formas ionizadas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales) y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos, independientemente de si tales formas ionizadas y solvatos se especifican, puesto que es bien conocido en la técnica como administrar agentes farmacéuticos en una formas ionizada o solvatada. Nótese también que a menos que se especifique una estereoquímica particular, el recitado de un compuesto está destinado a abarcar todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros, dependiendo del número de centros quirales), independientemente de si el compuesto está presente como un isómero individual o una mezcla de isómeros. Además, a menos que se especifique lo contrario, el recitado de un compuesto está destinado a abarcar todas las formas de resonancia y tautómeros posibles. Con respecto a las reivindicaciones, el lenguaje "compuesto que comprende la fórmula", "compuesto que tiene la fórmula" y "compuesto de la fórmula" está destinado a abarcar el compuesto y todas las formas ionizadas y solvatos farmacéuticamente aceptables, todos los estereoisómeros posibles, y todas las formas de resonancia y tautómeros a menos que se especifique de otro modo específicamente en la reivindicación particular.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tendrán los siguientes significados para los propósitos de la presente Solicitud.

Se indica que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Además,

pueden encontrarse definiciones de términos químicos convencionales en trabajos de referencia, incluyendo Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, New York. Asimismo, a menos que se indique lo otra cosa, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la habilidad de la técnica.

"Alicíclico" significa un resto que comprende una estructura de anillo no aromática. Los restos alicíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados con uno, dos o más dobles o triples enlaces. Los restos alicíclicos también pueden comprender opcionalmente heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados u oxidados, y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los ejemplos de restos alicíclicos incluyen, pero no se limitan a restos con anillos (C_{3-8}), tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno y ciclooctadieno.

"Alifático" significa un resto caracterizado por una disposición de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono constituyentes y puede estar saturado o parcialmente insaturado con uno, dos o más dobles o triples enlaces.

"Alquenilo" significa una cadena de carbono lineal o ramificada, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono (-CR=CR'- o -CR=CR'R", en la que R, R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquenilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_{2-20}), un alquenilo (C_{2-15}), un alquenilo (C_{2-10}), un alquenilo (C_{2-5}) o un alquenilo (C_{2-3}). Como alternativa, "alquenilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_2), un alquenilo (C_3) o un alquenilo (C_4).

"Alquenileno" significa una cadena de carbono divalente, lineal o ramificada, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono (-CR=CR'-, en la que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales. Los ejemplos de alquenileno incluyen enteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquenileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C_{2-20}), un alquenileno (C_{2-15}), un alquenileno (C_{2-10}), un alquenileno (C_{2-5}) o un alquenileno (C_{2-3}). Como alternativa, "alquenileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C_2), un alquenileno (C_3) o un alquenileno (C_4).

"Alcoxi" significa un resto oxígeno que tiene un sustituyente alquilo adicional. Los grupos alcoxi de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos.

"Alquilo", representado por sí mismo, significa una radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado que tiene una cadena de átomos de carbono, estando opcionalmente con uno de los átomos de carbono reemplazado por oxígeno (Véase "oxaalquilo"), un grupo carbonilo (Véase "oxoalquilo"), azufre (Véase "tioalquilo"), y/o nitrógeno (Véase "azaalquilo"). Se usan típicamente alquilo (C_X) y alquilo (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo (C_{1-6}) incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y similares). Alquilo representado junto con otro radical (por ejemplo, como en arilalquilo, heteroarilalquilo, y similares) representa un radical alifático divalente, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene el número de átomos indicado o, cuando no se indican átomos, representa un enlace (por ejemplo, aril (C_{6-10})-alquilo (C_{1-3}) incluye, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares). En realizaciones particulares, "alquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C_{1-20}), un alquilo (C_{1-15}), un alquilo (C_{1-10}), un alquilo (C_{1-5}) o un alquilo (C_{1-3}). Como alternativa, "alquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C_1), un alquilo (C_2) o un alquilo (C_3).

"Alquileno", a menos que se indique lo contrario, significa un radical alifático divalente, lineal o ramificado, saturado o insaturado. Se usan típicamente alquileno (C_X) y alquileno (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileno (C_{1-6}) incluye metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), trimetileno (-$CH_2CH_2CH_2$-), tetrametileno (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) 2-butenileno (-CH_2CH=$CHCH_2$-), 2-metiltetrametileno (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$-), pentametileno (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-), y similares. En realizaciones particulares, "alquileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_{1-20}), un alquileno (C_{1-15}), un alquileno (C_{1-10}), un alquileno (C_{1-5}) o un alquileno (C_{1-3}). Como alternativa, "alquileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_1), un alquileno (C_2) o un alquileno (C_3).

"Alquilideno" significa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, conectado a la molécula precursora mediante un doble enlace. Se usan típicamente alquilideno (C_X) y alquilideno (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno (C_{1-6}) incluye metileno (=CH_2), etilideno (=$CHCH_3$), isopropilideno (=$C(CH_3)_2$), propilideno (=$CHCH_2CH_3$), alilideno (=CH-CH=CH_2), y similares. En realizaciones particulares, "alquilideno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_{1-20}), un alquilideno (C_{1-15}), un alquilideno (C_{1-10}), un alquilideno (C_{1-5}) o un alquilideno (C_{1-3}). Como

alternativa, "alquilideno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_1), un alquilideno (C_2) o un alquilideno (C_3).

"Alquinilo" significa una cadena de carbono, lineal o ramificada, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono (-C≡C- o -C≡CR, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquinilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_{2-20}), un alquinilo (C_{2-15}), un alquinilo (C_{2-10}), un alquinilo (C_{2-5}) o un alquinilo (C_{2-3}). Como alternativa, "alquinilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_2), un alquinilo (C_3) o un alquinilo (C_4).

"Alquinileno" significa una cadena de carbono divalente, lineal o ramificada, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono (-CR≡CR'-, en la que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales. Los ejemplos de alquinileno incluyen etin-1,2-diilo, propin-1,3-diilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquinileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_{2-20}), un alquinileno (C_{2-15}), un alquinileno (C_{2-10}), un alquinileno (C_{2-5}) o un alquinileno (C_{2-3}). Como alternativa, "alquinileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_2), un alquinileno (C_3) o un alquinileno (C_4).

"Amido" significa el radical -C(=O)-NR-, -C(=O)-NRR', -NR-C(=O)- y/o -NR-C(=O)R', en el que cada R y R' son independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Amino" significa un resto de nitrógeno que tiene dos sustituyentes adicionales, donde, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o carbono está unido al nitrógeno. Por ejemplo, los grupos amino representativos incluyen $-NH_2$, $-NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, -NH(alquilo (C_{1-10})), -N(alquilo (C_{1-10}))$_2$, -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(arilo)$_2$, -N(heteroarilo)$_2$, y similares. Opcionalmente, los dos sustituyentes junto con el nitrógeno también pueden formar un anillo. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para restos amino incluyen acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares.

"Animal" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, pájaros, y similares).

"Aromático" significa un resto en el que los átomos constituyentes forman un sistema de anillo insaturado, todos los átomos en el sistema de anillo tienen hibridación sp^2 y el número total de electrones pi es igual a 4n+2. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos del anillo sean únicamente átomos de carbono o puede incluir átomos de carbono y distintos de carbono (Véase "heteroarilo").

"Arilo" significa un conjunto de anillo monocíclico o policíclico, en el que cada anillo es aromático o, cuando está condensado con uno o más anillos, forma un conjunto de anillo aromático. Si uno o más de los átomos del anillo no son carbono (por ejemplo, N, S), el arilo es un heteroarilo. Se usan típicamente arilo (C_X) y arilo (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo. En realizaciones particulares, "arilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_{3-14}), un arilo (C_{3-10}), un arilo (C_{3-7}), un arilo (C_{8-10}) o un arilo (C_{5-7}). Como alternativa, "arilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_5), un arilo (C_6), un arilo (C_7), un arilo (C_8), un arilo (C_9) o un arilo (C_{10}).

"Azaalquilo" significa un alquilo, como se ha definido anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados por átomos de nitrógeno sustituidos o sin sustituir (-NR- o -NRR', en la que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales. Por ejemplo, un azaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de nitrógeno.

"Bicicloalquilo" significa un conjunto de anillo bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, condensado, espiro o puenteado. En realizaciones particulares, "bicicloalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_{4-15}), un bicicloalquilo (C_{4-10}), un bicicloalquilo (C_{6-10}) o un bicicloalquilo (C_{8-10}). Como alternativa, "bicicloalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_8), un bicicloalquilo (C_9) o un bicicloalquilo (C_{10}).

"Bicicloarilo" significa un conjunto de anillo bicíclico, condensado, espiro o puenteado, en el que al menos uno de los anillos que comprenden el conjunto es aromático. Se usan típicamente bicicloarilo (C_X) y bicicloarilo (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en conjunto de anillo bicíclico y unidos directamente al anillo. En realizaciones particulares, "bicicloarilo," tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_{4-15}), un bicicloarilo (C_{4-10}), un bicicloarilo (C_{6-10}) o un bicicloarilo (C_{8-10}). Como alternativa, "bicicloalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_8), un bicicloarilo (C_9) o un bicicloarilo (C_{10}).

"Anillo puente" y "anillo puenteado", como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo que está enlazado a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica o policíclica donde dos átomos de anillo que son comunes a ambos anillos no están enlazados directamente entre sí. Los ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo puente incluyen borneol, norbornano, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico también pueden comprender heteroátomos.

"Carbamoílo" significa el radical -OC(O)NRR', en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales.

"Carbociclo" significa un anillo que consiste en átomos de carbono.

"Carbonilo" significa el radical -C(=O)- y/o -C(=O)R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Nótese que el radical carbonilo puede estar sustituido adicionalmente con una diversidad de sustituyentes para formar grupos carbonilo diferentes incluyendo ácidos, haluros de ácido, aldehídos, amidas, ésteres, y cetonas.

"Carboxi" significa el radical -C(=O)-O- y/o -C(=O)-OR, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Nótese que los compuestos de la invención que contiene restos carboxi pueden incluir derivados protegidos de los mismos, *es decir,* donde el oxígeno está sustituido con un grupo protector. Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo, *terc*-butilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, "cMet" es sinónimo de "c-Met", "MET", "Met", "receptor del factor de crecimiento de hepatocito" y otras denominaciones conocidas para los expertos en la técnica.

"Ciano" significa el radical -CN.

"Cicloalquilo" significa un conjunto de anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico. Se usan típicamente cicloalquilo (C_X) y cicloalquilo (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillo. Por ejemplo, cicloalquilo (C_{3-10}) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilo, y similares. En realizaciones particulares, "cicloalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_{3-14}), un cicloalquilo (C_{3-10}), un cicloalquilo (C_{3-7}), un cicloalquilo (C_{8-10}) o un cicloalquilo (C_{5-7}). Como alternativa, "cicloalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_5), un cicloalquilo (C_6), un cicloalquilo (C_7), un cicloalquilo (C_8), un cicloalquilo (C_9) o un cicloalquilo (C_{10}).

"Cicloalquileno" significa un conjunto de anillo divalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico. Se usan típicamente cicloalquileno (C_X) y cicloalquileno (C_{X-Y}) donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillo. En realizaciones particulares, "cicloalquileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C_{3-14}), un cicloalquileno (C_{3-10}), un cicloalquileno (C_{3-7}), un cicloalquileno (C_{8-10}) o un cicloalquileno (C_{5-7}). Como alternativa, "cicloalquileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C_5), un cicloalquileno (C_6), un cicloalquileno (C_7), un cicloalquileno (C_8), un cicloalquileno (C_9) o un cicloalquileno (C_{10}).

"Enfermedad" incluye específicamente cualquier patología de un animal o una parte del mismo e incluye una patología que pueda estar causada por, o sea incidental con, una terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los "efectos secundarios" de dicha terapia.

"Anillo condensado", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo que está enlazado a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica donde los átomos del anillo que son comunes a ambos anillos están enlazados directamente entre sí. Los ejemplos no exclusivos de anillos condensados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina, y similares. Los compuestos que tienen sistemas de anillo condensado pueden ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromaticos, y similares.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

"Heteroalquilo" significa alquilo, como se ha definido en la presente Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro de la cadena de alquilo sea un heteroátomo. En realizaciones particulares, "heteroalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_{1-20}), un heteroalquilo (C_{1-15}), un heteroalquilo (C_{1-10}), un heteroalquilo (C_{1-5}), un heteroalquilo (C_{1-3}) o un heteroalquilo (C_{1-2}). Como alternativa, "heteroalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_1), un heteroalquilo (C_2) o un heteroalquilo (C_3).

"Heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo y el resto de los átomos del anillo son carbono. Los grupos heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, grupos aromáticos cíclicos que tienen cinco o seis átomos de anillo, en el que al menos un átomo del

anillo es un heteroátomo y el resto de los átomos del anillo son carbono. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo de esta invención incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. "Heteroarilo" también incluye, pero sin limitación, anillos bicíclicos o tricíclicos, en los que el anillo heteroarilo está condensado con uno o dos anillos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un anillo arilo, un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalquenilo, y otro anillo heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5-c]piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-*hi*]indol, indolizina, pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. Los anillos heteroarilo bicíclicos o tricíclicos pueden estar unidos a la molécula precursora tanto a través del grupo arilo en sí mismo como el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo al que está condensado. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden estar sustituidos o sin sustituir. En realizaciones particulares, "heteroarilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_{1-13}), un heteroarilo (C_{2-13}), un heteroarilo (C_{2-6}), un heteroarilo (C_{3-9}) o un heteroarilo (C_{5-9}). Como alternativa, "heteroarilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_3), un heteroarilo (C_4), un heteroarilo (C_5), un heteroarilo (C_6), un heteroarilo (C_7), un heteroarilo (C_8) o un heteroarilo (C_9).

"Heteroátomo" se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno, y azufre.

"Resto de heteroátomo" incluye un resto donde el átomo mediante el cual está unido el resto no es un carbono. Los ejemplos de restos de heteroátomo incluyen -NR-, $-N^{+}(O^{-})=$, -O-, -S- o $-S(O)_2-$, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Heterobicicloalquilo" significa bicicloalquilo, como se ha definido en la presente Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloalquilo (C_{9-12}), como se usa en la presente solicitud, incluye, pero sin limitación, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo, y similares. En realizaciones particulares, "heterobicicloalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C_{1-14}), un heterobicicloalquilo (C_{4-14}), un heterobicicloalquilo (C_{4-9}) o un heterobicicloalquilo (C_{5-9}). Como alternativa, "heterobicicloalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C_5), heterobicicloalquilo (C_6), heterobicicloalquilo (C_7), heterobicicloalquilo (C_8) o un heterobicicloalquilo (C_9).

"Heterobicicloarilo" significa bicicloarilo, como se ha definido en la presente Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloarilo (C_{4-12}), como se usa en la presente solicitud, incluye, pero sin limitación, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares. En realizaciones particulares, "heterobicicloarilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_{1-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-9}) o un heterobicicloarilo (C_{5-9}). Como alternativa, "heterobicicloarilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_5), heterobicicloarilo (C_6), heterobicicloarilo (C_7), heterobicicloarilo (C_8) o un heterobicicloarilo (C_9).

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se ha definido en la presente Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo seleccionado, independientemente entre N, O, o S. Los ejemplos no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizinilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo y similares. En realizaciones particulares, "heterocicloalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_{1-13}), un heterocicloalquilo (C_{1-9}), un heterocicloalquilo (C_{1-6}), un heterocicloalquilo (C_{5-9}) o un heterocicloalquilo (C_{2-6}). Como alternativa, "heterocicloalquilo", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_2), un heterocicloalquilo (C_3), un heterocicloalquilo (C_4), un heterocicloalquilo (C_5), un heterocicloalquilo (C_6), heterocicloalquilo (C_7), heterocicloalquilo (C_8) o un heterocicloalquilo (C_9).

"Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, como se ha definido en la presente Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos de carbono miembros del anillo esté reemplazado por un heteroátomo. En realizaciones particulares, "heterocicloalquileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_{1-13}), un heterocicloalquileno (C_{1-9}), un heterocicloalquileno (C_{1-6}), un heterocicloalquileno (C_{5-9}) o un heterocicloalquileno (C_{2-6}). Como alternativa, "heterocicloalquileno", tanto solo como representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_2), un heterocicloalquileno (C_3), un heterocicloalquileno (C_4), un heterocicloalquileno (C_5), un heterocicloalquileno (C_6), heterocicloalquileno (C_7),

heterocicloalquileno (C_8) o un heterocicloalquileno (C_9).

"Hidroxi" significa el radical -OH.

"CI_{50}" significa la concentración molecular de un inhibidor que produce el 50 % de inhibición de la enzima diana.

"Imino" significa el radical -CR(=NR') y/o -C(=NR')-, en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.

"Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero se diferencian en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares unos de otros se denominan "diastereómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o algunas veces "isómeros ópticos". Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantiomérica de quiralidad opuesta. Una mezcla de dos formas enantioméricas se denomina una "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, donde *n* es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir tanto como un diastereómero individual como en forma de una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando un centro quiral está presente, puede caracterizarse un estereoisómero mediante la configuración absoluta de dicho centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen mediante las reglas de secuenciación *R*- y *S*- de Cahn, Ingold y Prelog. Las convenciones para la nomenclatura estereoquímica, métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidas en la técnica (por ejemplo, véase "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

"Resto que proporciona X separación de átomos" y "grupo enlazador que proporciona X separación de átomos" entre dos restos diferentes significa que la cadena de átomos que une directamente los otros dos restos tiene X átomos de longitud. Cuando X se da como un intervalo (por ejemplo, X_1-X_2), entonces la cadena de átomos tiene al menos X_1 y no más de X_2 átomos de longitud. Se entiende que la cadena de átomos puede formarse a partir de una combinación de átomos incluyendo, por ejemplo, átomos de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Además, cada átomo puede estar opcionalmente enlazado a uno o más sustituyentes, según permitan las valencias. Además, la cadena de átomos puede formar parte de un anillo. Por consiguiente, en una realización, un resto que proporcionar una separación de X átomos entre dos restos diferentes (R y R') puede representarse por R-$(L)_x$-R', donde cada L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en CR"R"', NR"", O, S, CO, CS, C=NR"""", SO, SO_2, y similares, donde dos o más cualesquiera de R", R"', R"" y R"""" pueden tomarse juntos para formar un anillo sustituido o sin sustituir.

"Nitro" significa el radical -NO_2.

"Oxaalquilo" significa un alquilo, como se ha definido anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados por átomos de oxígeno (-O- u -OR, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Por ejemplo, un oxaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de oxígeno.

"Oxoalquilo" significa un alquilo, como se ha definido anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados por grupos carbonilo (-C(=O)- o -C(=O)-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido, o haluro de ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono y uno o más grupos carbonilo.

"Oxi" significa el radical -O- u -OR, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Por consiguiente, se indica que el radical oxi puede estar sustituido adicionalmente con una diversidad de sustituyentes para formar grupos oxi diferentes incluyendo hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o carboniloxi.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente o de otro modo no deseada e incluye que es aceptable para uso veterinario y también para uso farmacéutico humano.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos usados típicamente en la preparación de composiciones farmacéuticas y deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas. Generalmente son un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo o medio para el principio activo o como una ayuda para el almacenamiento, administración, o fabricación de la composición. Algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences y en Handbook of Pharmaceutical Excipients e incluyen diluyentes, vehículos, vehículos, bases de pomada,

aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, bases de gel, matrices de liberación sostenida, agentes estabilizantes, conservantes, disolventes, agentes suspensores, tampones, emulsionantes, colorantes, propulsores, agentes de recubrimiento, y otros.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenobis(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares.

"Anillo policíclico" incluye anillos bicícilcos y multicíclicos. Los anillos individuales que comprenden el anillos policíclico pueden ser anillos condensados, espiro o de puente.

"Profármaco" significa un compuesto que puede convertirse metabólicamente *in vivo* en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. El profármaco en sí mismo puede tener o no también actividad con respecto a una proteína diana dada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxi puede administrarse como un éster que se convierte mediante hidrólisis *in vivo* en el compuesto hidroxi. Los ésteres adecuados que pueden convertirse *in vivo* en compuestos hidroxi incluyen acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos, y similares. De forma similar, un compuesto que comprende un grupo amina puede administrarse como una amida que se convierte mediante hidrólisis *in vivo* en el compuesto de amina.

"Derivados protegidos" significa derivados de inhibidores en los que uno o más sitios reactivos se bloquean con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o en sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Una lista extensa de grupos protectores adecuados puede encontrarse en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Anillo" y "conjunto de anillo" significan un sistema carbocíclico o uno heterocíclicos e incluyen sistemas aromáticos y no aromáticos. El sistema puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico. Además, para sistemas bicíclicos y policíclicos, los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico pueden ser anillos condensados, espiro o de puente.

"Sujeto" y "paciente" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, pájaros, y similares).

"Sustituyente convertible en hidrógeno *in vivo"* significa cualquier grupo que puede convertirse en un átomo de hidrógeno por medios enzimológicos o químicos, incluyendo, pero sin limitación, hidrólisis e hidrogenólisis. Los ejemplos incluyen grupos hidrolizables, tales como grupos acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, residuos aminoacídicos, residuos peptídicos, o-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidro-piranilo, difenilfosfinilo, y similares. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, y similares. Los ejemplos de grupos que tienen un grupo oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo [$(CH_3)_3COCO$-], benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β-(p-toluenosulfonil)etoxicarbonilo, y similares. Los ejemplos de residuos aminoacídicos adecuados incluyen residuos de aminoácido *per se* y residuos de aminoácido que están protegidos con un grupo protector. Los residuos aminoacídicos adecuados incluyen, pero sin limitación, residuos de Gly (glicina), Ala (alanina; $CH_3CH(NH_2)CO$-), Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteína), Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina; $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)CO$-), Lys (lisina), Met (metionina), Phe (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr (treonina), Trp (triptófano), Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y β-Ala. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen aquellos empleados típicamente en la síntesis de péptidos, incluyendo grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo), grupos t-butoxicarbonilo [$(CH_3)_3C$-OCO-], y similares. Los residuos peptídicos adecuados incluyen residuos de péptidos que comprenden de dos a cinco, y opcionalmente de dos a tres, de los residuos

aminoacídicos mencionados anteriormente. Los ejemplos de tales residuos peptídicos incluyen, pero sin limitación, residuos de péptidos tales como Ala-Ala [$CH_3CH(NH_2)CO$-NHCH(CH_3)CO-], Gly-Phe, Nva-Nva, Ala-Phe, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Ala-Met, Met-Met, Leu-Met y Ala-Leu. Los residuos de estos aminoácidos o péptidos pueden estar presentes en configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de las mismas. Además, el residuo de aminoácido o péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de residuos aminoacídicos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los residuos peptídicos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos peptídicos que tienen uno o más residuos de aminoácido constituyentes, que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácidos adecuados incluyen aquellos que se emplean típicamente en la síntesis de péptidos, incluyendo grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo), grupos t-butoxicarbonilo [$(CH_3)_3C$-OCO-], y similares. Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles en hidrógeno *in vivo*" incluyen grupos hidrogenolizables que pueden eliminarse reductoramente. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables que pueden eliminarse reductoramente incluyen, pero sin limitación, grupos arilsulfonilo (tales como o-toluenosulfonilo); grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxi (tales como bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos arilmetoxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y o-metoxi-benciloxicarbonilo); y grupos halogenoetoxicarbonilo (tales como β,β,β-tricloroetoxicarbonilo y β-yodoetoxicarbonilo).

"Sustituido o sin sustituir" significa que un resto dado puede consistir únicamente en sustituyentes de hidrógeno a través de las valencias disponibles (sin sustituir) o pueden comprender adicionalmente uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno a través de las valencias disponibles (sustituido) que no se especifican de otro modo por el nombre del resto dado. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de un resto etileno que está sustituido con -CH_3. En general, un sustituyente distinto de hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que pueda estar enlazado a un átomo del resto dado, que se especifique que está sustituido. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, aldehído, alicíclico, alifático, alquilo (C_{1-10}), alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromático, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoílo carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo, y restos oxoalquilo, cada uno de los cuales puede estar también opcionalmente sustituido o sin sustituir. En una realización particular, los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})-alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})-alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}). Además, el sustituyente en sí mismo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional. En una realización particular, los ejemplos del sustituyente adicional incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})-alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})-alquilo (C_{1-15}), heterobicicloaril (C_{8-12})-alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}).

"Sulfinilo" significa el radical -SO- y/o -SO-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Nótese que el radical sulfinilo puede estar sustituido adicionalmente con una diversidad de sustituyentes para formar grupos sulfinilo diferentes incluyendo ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinilo, y sulfóxidos.

"Sulfonilo" significa el radical -SO_2- y/o -SO_2-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Nótese que el radical sulfonilo puede estar sustituido adicionalmente con una diversidad de sustituyentes para formas grupos sulfonilo diferentes, incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato, y sulfonas.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad.

"Tio" indica el reemplazo de un oxígeno por un azufre e incluye, pero sin limitación, grupos que contienen -SR, -S- y =S.

"Tioalquilo" significa un alquilo, como se ha definido anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados por átomos por átomos de azufre (-S- o -S-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Por ejemplo, un tioalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de azufre.

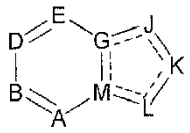
"Tiocarbonilo" significa el radical -C(=S)- y/o -C(=S)-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Nótese que el radical tiocarbonilo puede estar sustituido adicionalmente con una diversidad de sustituyentes para formar grupos tiocarbonilo diferentes incluyendo tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.

"Tratamiento" o "tratar" significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

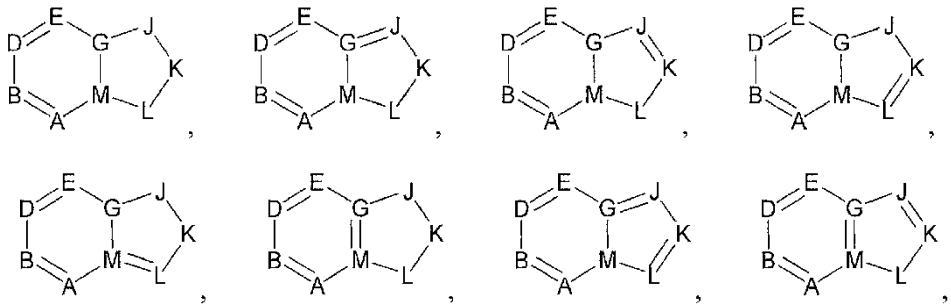
(1) prevenir la aparición de la enfermedad en un mamífero que pueda estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad,
(2) inhibir la enfermedad en un animal que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o la sintomatología), o
(3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología).

Nótese con respecto a todas las definiciones proporcionadas en el presente documento, que las definiciones deben interpretarse como se son un término abierto en el sentido de que pueden incluir sustituyentes adicionales además de los especificados. Por tanto, un alquilo C_1 indica que existe un átomo de carbono pero no indica lo que son los sustituyentes en el átomo de carbono. Por tanto, un alquilo (C_1) comprende metilo (es decir, -CH_3) así como -CRR'R" donde R, R', y R" pueden ser cada uno independientemente hidrógeno un sustituyente adicional donde el átomo unido al carbono es un heteroátomo o ciano. Por tanto, CF_3, CH_2OH y CH_2CN, por ejemplo, son todos alquilos (C_1). De forma similar, términos, tales como alquilamino y similares comprenden dialquilamino y similares.

Un compuesto que tiene una fórmula que está representada con un enlace de puntos está destinado a incluir las fórmulas que tienen opcionalmente cero, uno o más dobles enlaces, según se ilustra y se muestra a continuación:



representa



etc.

Además, los átomos que constituyen los compuestos de la presente invención están destinados a incluir todas las formas isotópicas de tales átomos. Isótopos, como se usa en el presente documento, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

Descripción detallada de la invención

La presente invención también se refiere a compuestos que pueden usarse para inhibir cMET. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación que comprenden dichos compuestos. Además, se describen métodos y compuestos intermedios útiles para producir los compuestos. Además, la presente invención se refiere al uso de dichos compuestos. Cabe destacar que los compuestos de la presente invención también pueden poseer actividad por otros miembros de la misma familia de proteínas y por lo tanto pueden usarse para abordar patologías asociadas con estos otros miembros de la familia.

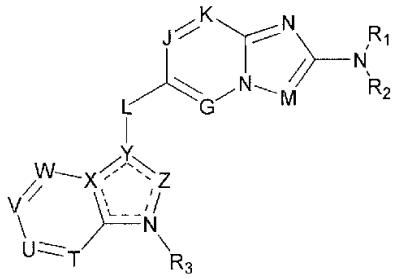
cMET pertenece a la familia de enzimas de fosforil transferasa que transfieren grupos que contienen fósforo de un sustrato a otro. Según la nomenclatura expuesta por el Comité de Nomenclatura de la International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) las enzimas de este tipo tienen los números de la Enzyme Comission (EC) que comienzan con 2.7.-.- (véase, Bairoch A., The ENZYME database en Nucleic Acids Res. 28:204-305 (2000)). Las quinasas son una clase de enzimas que funcionan en la catálisis de la transferencia de fosforilo. Las proteín quinasas constituyen una de las mayores subfamilias de transferasas de fosforilo relacionadas estructuralmente y son responsables del control de una gran variedad de procesos de transducción de señales celulares. (Véase, Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, CA).

La desregulación de cMET está implicada en enfermedades tales como el cáncer (incluyendo carcinomas (por ejemplo, de vejiga, de mama, de cuello de útero, colangiocarcinoma, colorrectal, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, de pulmón, nasofaríngeo, ovárico, pancreático, de próstata y de tiroides); sarcomas musculoesqueléticos (por ejemplo, osteosarcoma, sarcoma sinovial y rabdomiosarcoma); sarcomas de tejidos blandos (por ejemplo, MFH/fibrosarcoma, leiomiosarcoma, y sarcoma de Kaposi); neoplasias hematopoyéticas (por ejemplo, mieloma múltiple, linfomas, leucemia de células T del adulto, leucemia mielógena aguda, y leucemia mieloide crónica); y otras neoplasias (por ejemplo, glioblastomas, astrocitomas, melanoma, mesotelioma, y tumor de Wilms)); y enfermedades proliferativas (por ejemplo, trastornos mieloproliferativos, aterosclerosis, y fibrosis pulmonar).

Cabe destacar que los compuestos de la presente invención también pueden poseer actividad inhibidora para otros miembros de la familia de tirosina quinasas receptoras y por lo tanto pueden usarse para abordar patologías asociadas con estos otros miembros de la familia. En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse para modular la actividad de otras proteínas en la subfamilia de Met (por ejemplo, Ron y Sea).

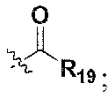
Inhibidores de cMET

En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de cMET. En una realización, los inhibidores de cMET de la presente invención comprenden:



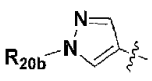
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

G es N;
J es CH;
K es CH;
M es CH;
L se selecciona entre $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CF_2-$ y -S-; T es CH;
U es CH;
V es CR_{10};
W es CH;
X se selecciona entre el grupo que consiste en C y N;
Y se selecciona entre el grupo que consiste en C y N;
Z es N;
R_1 tiene la fórmula



;

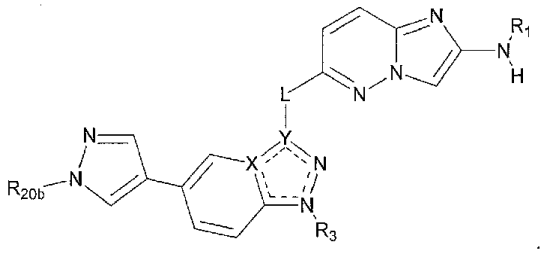
R_2 es hidrógeno;
R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o R_3 está ausente cuando el nitrógeno al que está enlazado forma parte de un doble enlace; R_{19} es un ciclopropilo;
R_{10} es



;

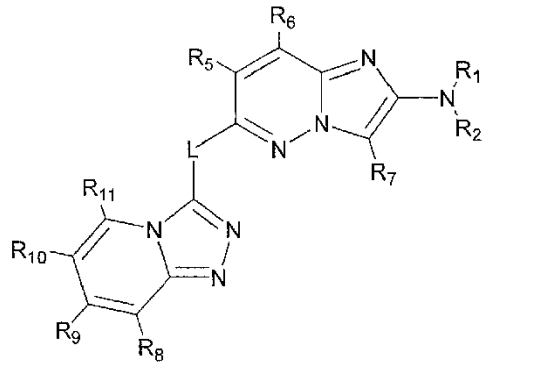
y
R_{20b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y propilo.

En otra realización, los inhibidores de cMET de la presente invención comprenden:



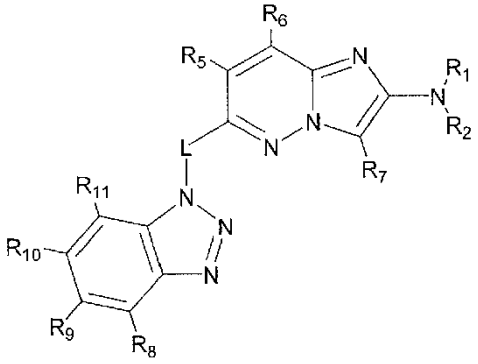
en la que R_2, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno, y R_1, R_{10} y L son como se han definido anteriormente.

En una realización adicional más, los inhibidores de cMET de la presente invención comprenden:



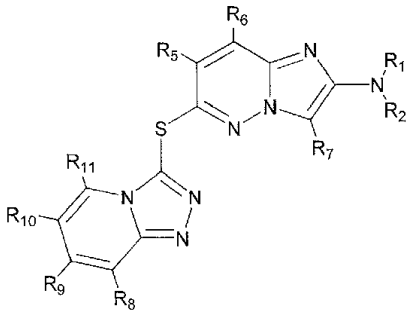
en la que R_2, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno, y R_1, R_{10} y L son como se han definido anteriormente.

En otra realización adicional más, los inhibidores de cMET de la presente invención comprenden:



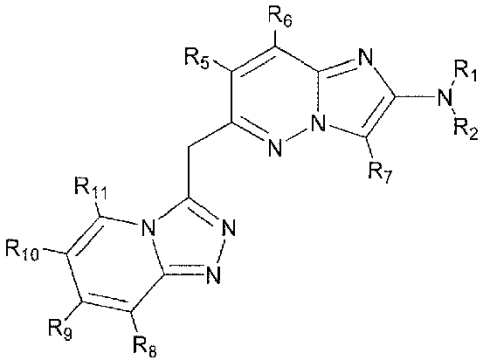
en la que R_2, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno, y R_1, R_{10} y L son como se han definido anteriormente.

En una realización adicional, los inhibidores de cMET de la presente invención comprenden:



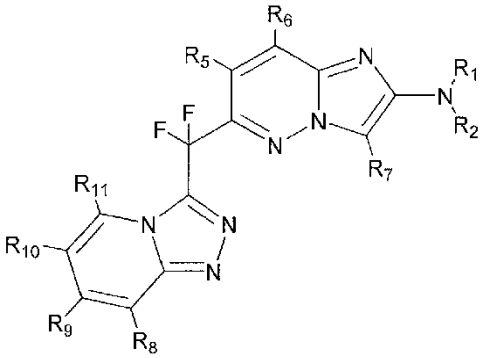
en la que R_2, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno y R_1 y R_{10} son como se han definido anteriormente.

En otra realización, los inhibidores de cMET de la presente invención comprenden:



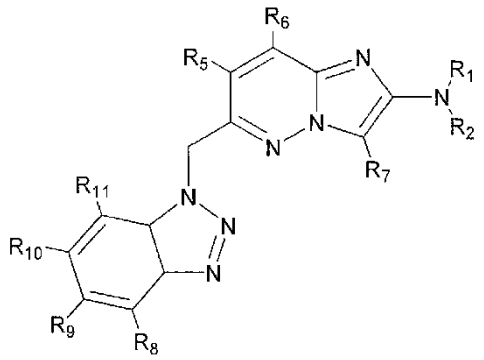
en la que R_2, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno, y R_1 y R_{10} son como se han definido anteriormente.

En otra realización adicional más, los inhibidores de cMET de la presente invención comprenden:



en la que R_2, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno, y R_1 y R_{10} son como se han definido anteriormente.

En otra realización, los inhibidores de cMET de la presente invención comprenden:



en la que R_2, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{11} son cada uno hidrógeno, y R_1 y R_{10} son como se han definido anteriormente.

En el presente documento se describen métodos de preparación de compuestos que son útiles como inhibidores de cMET.

En el presente documento se describen compuestos intermedios que son útiles en la preparación de inhibidores de cMET.

En otra variación más de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, L es $-CH_2-$. En una variación adicional de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, L es $-CH(CH_3)-$. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, L es $-C(CH_3)_2-$. En otra variación adicional más de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, L es $-CF_2-$. En una variación adicional de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, L es -S-.

En otra variación de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, X es C. En otra variación más de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, X es N.

En otra variación más de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, Y es C. En una variación adicional de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, Y es N.

En otra variación adicional más de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, R_3 está ausente. En una variación adicional más de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, R_3 es hidrógeno. En otra variación adicional de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, R_3 es metilo.

En otra variación adicional más de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, R_{20b} es hidrógeno. En otra variación adicional de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, R_{20b} es metilo. En otra variación más de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, R_{20b} es etilo. En una variación adicional de cada una de las realizaciones anteriores y variaciones, R_{20b} es propilo. Nótese que los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, hidrato de los mismos.

Nótese adicionalmente que el compuesto puede estar presente en forma de una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto puede estar presente en forma de un estereoisómero individual.

En otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una variación particular, la composición es una formulación sólida adaptada para administración oral. En otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para administración oral. En otra variación particular más, la composición es un comprimido. En otra variación particular más, la composición es una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, en la que la composición está adaptada para su administración mediante una ruta seleccionada entre el grupo que consiste en administración oral, parenteral, intraperitoneal, vía intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo, mediante un catéter o estent), subcutánea, intraadiposa, intraarticular e intratecal.

En otro más de sus aspectos, se proporciona un kit que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas entre el grupo que consiste en indicar una patología para la que se va a administrar la composición, información de almacenamiento para la composición, información acerca de la dosificación e instrucciones referentes a cómo administrar la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma multidosis.

En otro más de sus aspectos, se proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; y materiales de envasado. En una variación, el material de envasado comprende un envase para alojar el compuesto. En una variación particular, el envase comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en una patología para la que se va a administrar el compuesto, información acerca del almacenamiento, información acerca de la dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar el compuesto. En otra variación, el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma multidosis.

En uno de sus aspectos adicionales, se proporciona un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para su uso como medicamento.

En otro de sus aspectos, se proporciona un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una patología para la que cMET posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología de la patología, en el que el compuesto está presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz para la patología.

En otro más de sus aspectos, se proporciona un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una patología para la que cMET posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología de la patología, en el que el compuesto se administra a un sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz para la patología.

En uno de sus aspectos adicionales, se proporciona un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para su uso en el tratamiento de una patología para la que cMET posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología de la patología, en el que se administra a un sujeto un primer compuesto que se convierte *in vivo* en un segundo compuesto en el que el segundo compuesto inhibe a cMET *in vivo*, siendo el segundo compuesto un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

En una variación de cada uno de los usos anteriores, la patología es cáncer. En variaciones particulares, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en carcinomas (por ejemplo, de vejiga, de mama, de cuello de útero, colangiocarcinoma, colorrectal, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, de pulmón, nasofaríngeo, ovárico, pancreático, de próstata y de tiroides); sarcomas musculoesqueléticos (por ejemplo, osteosarcoma, sarcoma sinovial y rabdomiosarcoma); sarcomas de tejidos blandos (por ejemplo, MFH/fibrosarcoma, leiomiosarcoma, y sarcoma de Kaposi); neoplasias hematopoyéticas (por ejemplo, mieloma múltiple, linfomas, leucemia de células T del adulto, leucemia mielógena aguda, y leucemia mieloide crónica); y otras neoplasias (por ejemplo, glioblastomas, astrocitomas, melanoma, mesotelioma, y tumor de Wilm). En otras variaciones particulares, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama y otros tumores sólidos.

En otra variación de cada uno de los usos anteriores, la patología es una enfermedad proliferativa. En variaciones particulares, la enfermedad proliferativa se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos mieloproliferativos, aterosclerosis, y fibrosis pulmonar.

Sales, hidratos y profármacos de inhibidores de cMET

Debe reconocerse que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y opcionalmente administrarse en forma de sales, hidratos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, está dentro del alcance de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención en, y usarlos, en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos pueden prepararse como una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, *por ejemplo,* hidrácidos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Las sales de adición de ácidos adicionales de la presente invención incluyen, pero sin limitación: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Debe reconocerse que las formas de base libre se diferenciarán típicamente de sus formas de sal respectivas de algún modo en propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a sus formas de base libre respectivas para los propósitos de la presente invención.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de ácido libre, se puede preparar una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de tales bases, hidróxidos de metal alcalino, incluyendo hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo, etanolato potásico y propanolato potásico; y diversas bases orgánicas, tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Las sales de bases adicionales de la presente invención incluyen, pero sin limitación: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de zinc. Las sales de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, *por ejemplo,* arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Debe reconocerse que las formas de ácido libre se diferenciarán típicamente de sus formas de sal respectivas de algún modo en propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a sus formas de ácido libre respectivas para los propósitos de la presente invención.

La presente invención también se refiere a N-óxidos de compuestos de acuerdo con la presente invención. Pueden prepararse N-óxidos de compuestos de acuerdo con la presente invención por métodos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, Pueden prepararse N-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente de oxidación (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico, o similar) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo

halogenado, tal como diclorometano) a aproximadamente 0 ºC. Como alternativa, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida adecuado. Se entiende que pueden prepararse N-óxidos por procesos metabólicos *in vitro* e *in vivo.*

También pueden prepararse derivados protegidos de compuestos de la presente invención. Pueden encontrarse ejemplos de técnicas aplicables a la creación de grupos protegidos y su retirada en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

También pueden prepararse convenientemente compuestos de la presente invención, o formarse durante el procedimiento de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente mediante recristalización en una mezcla de agua/disolvente orgánico, usando disolventes orgánicos como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, pretende abarcar cualquier compuesto de acuerdo con la presente invención que se utilice en forma de una sal del mismo, especialmente en los casos donde la sal confiera al compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del compuesto o con una forma de sal del compuesto diferente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable también puede conferir inicialmente propiedades farmacocinéticas deseables al compuesto que este no poseyera anteriormente, y puede incluso afectar positivamente a la farmacodinámica del compuesto respecto de su actividad terapéutica en el organismo. Un ejemplo de una propiedad farmacocinética que pueda verse afectada de manera favorable es el modo en el que el compuesto se transporta a través de las membranas celulares, que a su vez puede afectar directa y positivamente a la absorción, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Aunque es importante la vía de administración de la composición farmacéutica, y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar de manera crítica a la biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto normalmente es dependiente del carácter de la forma de sal particular del mismo que se utilice. Un experto en la materia apreciará que una solución acuosa del compuesto proporcionará la absorción más rápida del compuesto en el organismo de un sujeto que se esté tratando, mientras que las soluciones y suspensiones lipídicas, así como las formas de dosificación sólidas, darán como resultado una absorción más lenta del compuesto.

Composiciones que comprenden inhibidores de cMET

Puede usarse una gran variedad de composiciones y métodos de administración conjuntamente con los compuestos de la presente invención. Dichas composiciones pueden incluir, además de los compuestos de la presente invención, excipientes farmacéuticos convencionales, y otros agentes farmacéuticamente inactivos convencionales. Además, las composiciones pueden incluir agentes activos además de los compuestos de la presente invención. Estos agentes activos adicionales pueden incluir compuestos adicionales de acuerdo con la invención, y/o otros uno o más agentes farmacéuticamente activos.

Las composiciones pueden encontrarse en forma gaseosa, líquida, semilíquida o sólida, formulada de un modo adecuado para la vía de administración que vaya a usarse. Para administración oral, se usan típicamente cápsulas y comprimidos. Para administración parenteral, se usa típicamente la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado del modo descrito en el presente documento.

Las composiciones que comprenden compuestos de la presente invención pueden administrarse o coadministrarse por vía oral, parenteral, intraperitoneal, vía intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante administración local (por ejemplo, mediante un catéter o estent), subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Los compuestos y/o composiciones de acuerdo con la invención también pueden administrarse o coadministrarse en formas de dosificación de liberación lenta.

Los inhibidores de cMET y las composiciones inhibidoras que los comprenden pueden administrarse o coadministrarse en cualquier forma de dosificación convencional. Se pretende que la coadministración en el contexto de la presente invención signifique la administración de más de un agente terapéutico, uno de los cuales incluye un inhibidor de cMET, en el transcurso de un tratamiento coordinado para lograr un resultado clínico mejorado. Dicha administración también puede ser coextensiva, es decir, suceder durante periodos de tiempo solapantes.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir opcionalmente uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite no volátil, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otro disolventes sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa, y agentes para ajustar la acidez o alcalinidad de la composición, tales como agentes o tampones alcalinizantes o acidificantes tales como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético y cítrico. Las preparaciones parenterales pueden atraparse opcionalmente en ampollas, jeringuillas desechables o viales monodosis o multidosis hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran una solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para solubilizar los compuestos. Dichos métodos son conocidos para los expertos en la materia, e incluyen, pero sin limitación, el uso de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN, o disolución en bicarbonato sódico acuoso. También pueden usarse derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos para formular composiciones farmacéuticas eficaces.

Tras mezclar o añadir los compuestos de acuerdo con la presente invención a una composición, puede formarse una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la composición resultante dependerá de una serie de factores, incluyendo el modo de administración previsto, y de la solubilidad del compuesto en el transportador o vehículo seleccionado. Puede determinarse empíricamente la concentración eficaz necesaria para mejorar la enfermedad que se esté tratando.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se proporcionan opcionalmente para su administración a seres humanos y animales en formas de dosis unitaria, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, polvos secos para inhaladores, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente las sales de sodio de los mismos. Los compuestos y derivados de los mismos, farmacéutica y terapéuticamente activos, se formulan y administran típicamente en formas de dosis unitaria o en formas multidosis. Las formas de dosis unitaria, tal como se usan en el presente documento, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente, tal como se sabe en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el transportador, vehículo o diluyente farmacéutico necesario. Los ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampollas y jeringuillas envasadas individualmente, comprimidos o cápsulas. Las formas de dosis unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma multidosis es una diversidad de formas de dosis unitaria idénticas envasadas en un solo recipiente para su administración en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de formas multidosis incluyen viales, botellas o cápsulas o botellas de pinta o galón. Por tanto, la forma multidosis es un múltiplo de dosis unitarias que no están segregadas en el envase.

Además de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención, la invención puede comprender: un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico, o carboximetilcelulosa; un lubricante, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante, tal como almidón, gomas naturales, tales como goma arábiga, gelatina, glucosa, melazas, polivinilpirrolidona, celulosas y derivados de los mismos, povidona, crospovidonas y otros aglutinantes similares conocidos para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas líquidas administrables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando, o de otro modo mezclando un principio activo tal como se ha definido anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un transportador, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol, y similares, para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica para su administración también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, o agentes solubilizantes, agentes tamponadores del pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, y otros agentes similares. Los métodos concretos para preparar dichas formas de dosificación se conocen en la técnica, o serán evidentes para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edición, 1975. La composición o formulación que se va a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad suficiente de un inhibidor de la presente invención para reducir la actividad de cMET *in vivo*, tratando de este modo la patología del sujeto.

Las formas de dosificación o las composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención en el intervalo del 0,005 % al 100 % (peso/peso) comprendiendo el balance sustancias adicionales, tales como aquellas descritas en el presente documento. Para administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender opcionalmente uno cualquiera o más excipientes empleados comúnmente, tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina sódica, talco. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, polvos secos para inhaladores y formulaciones de liberación sostenida, tales como, pero sin limitación, implantes y sistemas de administración microencapsulados, y polímeros biodegradables biocompatibles, tales como colágeno, vinil acetato de etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para preparar estas formulaciones son conocidos para los expertos en la materia. Las composiciones pueden contener opcionalmente un 0,01 %-100 % (peso/peso) de uno o más inhibidores de cMET, opcionalmente un 0,1-95 %, y opcionalmente un 1-95 %.

Las sales, preferentemente las sales de sodio de los inhibidores, pueden prepararse con transportadores que protegen al compuesto frente a la rápida eliminación del organismo, tal como formulaciones o recubrimientos de liberación controlada. Las formulaciones pueden incluir además otros principios activos para obtener combinaciones de propiedades deseadas.

Formulaciones para administración oral

Las formas de dosificación farmacéutica orales pueden ser en forma de sólido, gel o líquido. Los ejemplos de formas de dosificación sólida incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos a granel. Los ejemplos más específicos de comprimidos orales incluyen comprimidos para chupar masticables y comprimidos que pueden estar recubiertos entéricamente, recubiertos de azúcar o recubiertos de película. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina dura o blanda. Los gránulos y polvos pueden proporcionarse en formas no efervescentes o efervescentes. Cada una puede combinarse con otros ingredientes conocidos por los expertos en la materia.

En determinadas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la presente invención se proporcionan como formas de dosificación sólidas, preferentemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disgregante; un lubricante; un emoliente; un agente edulcorante; y un agente aromatizante.

Los ejemplos de aglutinantes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, celulosa microcristalina, goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa, y pasta de almidón.

Los ejemplos de lubricantes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, talco, almidón, estearato de magnesio o de calcio, licopodio y ácido esteárico.

Los ejemplos de diluyentes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol, y fosfato dicálcico.

Los ejemplos de emolientes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal.

Los ejemplos de agentes disgregantes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa.

Los ejemplos de agentes colorantes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los colorantes FD y C hidrosolubles certificados y aprobados, mezclas de los mismos; y los colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de aluminio.

Los ejemplos de agentes edulcorantes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales, tales como ciclamato y sacarina sódica, y cualquiera de una serie de aromas secados por pulverización.

Los ejemplos de agentes aromatizantes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutos y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero sin limitación, hierbabuena y salicilato de metilo.

Los ejemplos de agentes humectantes que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y lauriléter de polioxietileno.

Los ejemplos de recubrimientos anti-eméticos que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniada y ftalatos de acetato de celulosa.

Los ejemplos de recubrimientos de película que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

Si se desea la administración oral, puede proporcionarse opcionalmente la sal del compuesto en una composición que la proteja del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantenga su integridad en el estómago y que libere el principio activo en el intestino. La composición puede formularse en combinación con un anti ácido u otro ingrediente similar.

Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede comprender opcionalmente además un vehículo líquido, tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitaria pueden comprender opcionalmente además otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, polvo, goma de mascar o similares. Un jarabe puede comprender opcionalmente, además de los principios activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromas.

Los compuestos de la presente invención también pueden mezclarse con otros materiales activos que no impiden la acción deseada, o con materiales que complementan a la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueantes de H_2, y diuréticos. Por ejemplo, si se usa un compuesto para tratar el asma o la hipertensión, puede usarse con otros broncodilatadores y agentes antihipertensivos, respectivamente.

Los ejemplos de transportadores farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse en los comprimidos que comprenden los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción de los ácidos del estómago y se disuelven o disgregan en el ambiente neutro o alcalino del intestino. Los comprimidos recubiertos de azúcar pueden ser comprimidos a los que se les aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos de película pueden ser comprimidos que se han recubierto con polímeros u otro recubrimiento adecuado. Los comprimidos múltiples pueden ser comprimidos elaborados mediante más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente. También pueden usarse en los comprimidos agentes colorantes. Pueden usarse agentes aromatizantes y edulcorantes en los comprimidos, y son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y de pastillas para chupar.

Los ejemplos de formas de dosificación oral líquida que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.

Los ejemplos de soluciones acuosas que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, elixires y jarabes. Tal como se usa en el presente documento, los elixires se refieren a preparaciones hidroalcohólicas transparentes edulcoradas. Los ejemplos de transportadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en los elixires incluyen, pero sin limitación, disolventes. Los ejemplos particulares de disolventes que pueden usarse incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Tal como se usa en el presente documento, los jarabes se refieren a soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes pueden comprender opcionalmente un conservante.

Las emulsiones se refieren a sistemas en dos fases en los que se dispersa un líquido en forma de pequeños glóbulos a lo largo de otro líquido. Las emulsiones pueden ser, opcionalmente, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Los ejemplos de transportadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las emulsiones incluyen, pero sin limitación, líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en los gránulos no efervescentes, para su reconstitución en una forma de dosificación líquida oral, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en los gránulos efervescentes, para su reconstitución en una forma de dosificación líquida oral, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Pueden usarse opcionalmente agentes colorantes y aromatizantes en todas las formas de dosificación anteriores.

Los ejemplos particulares de conservantes que pueden usarse incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol.

Los ejemplos particulares de líquidos no acuosos que pueden usarse en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos particulares de agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita, y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán.

Los ejemplos particulares de agentes de suspensión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum y goma arábiga. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales, tales como ciclamato y sacarina sódica.

Los ejemplos particulares de agentes humectantes que pueden usarse incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y lauriléter de polioxietileno.

Los ejemplos particulares de ácidos orgánicos que pueden usarse incluyen ácido cítrico y ácido tartárico.

Las fuentes de dióxido de carbono que pueden usarse en las composiciones efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C hidrosolubles certificados aprobados, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos particulares de agentes aromatizantes que pueden usarse incluyen aromas naturales extraídos de plantes, tales como frutos, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en, por ejemplo, carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula preferentemente en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones y la preparación y encapsulación de las mismas, se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos n.º 4.328.245; 4.409.239; y 4,410,545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede diluirse en una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para que pueda medirse fácilmente para su administración.

Como alternativa, pueden prepararse formulaciones orales líquidas o semisólidas disolviendo o dispersando el compuesto activo o la sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros transportadores similares, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen aquellas expuestas en las Patentes de Estados Unidos n.º Re 28.819 y 4.358.603.

Inyectables, soluciones, y emulsiones

La presente invención también se refiere a composiciones diseñadas para administrar los compuestos de la presente invención mediante administración parenteral, caracterizada generalmente por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables pueden prepararse de cualquier forma conveniente, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección, o en forma de emulsiones.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse conjuntamente con los inyectables de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables también pueden comprender opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o agentes emulsionantes, agentes tamponadores del pH, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, y otros agentes similares, tales como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. También se contempla el implante de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de tal forma que se mantiene un nivel constante de dosificación (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 3.710.795). El porcentaje de principio activo contenido en dichas composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las formulaciones incluye la administración intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en el presente documento, listos para combinarse con un disolvente justo antes de su uso, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Cuando se administran por vía intravenosa, los ejemplos de dichos transportadores adecuados incluyen, pero sin limitación, suero salino fisiológico o suero salino tamponado con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol, y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de transportadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse opcionalmente en las preparaciones parenterales incluyen, pero sin limitación, vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos que pueden usarse opcionalmente incluyen cloruro de sodio para inyección, solución de Ringer para inyección, solución isotónica de dextrosa para inyección, agua estéril para inyección, solución de dextrosa y Ringer lactado para inyección.

Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que pueden usarse opcionalmente incluyen aceites no volátiles de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete.

Pueden añadirse a las preparaciones parenterales agentes antimicrobianos a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas, en particular cuando se van a envasar las preparaciones en envases multidosis y por lo tanto están diseñadas para su almacenamiento y la extracción de múltiples alícuotas. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que pueden usarse incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres metílicos y propílicos del ácido β-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.

Los ejemplos de agentes isotónicos que pueden usarse incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los ejemplos de tampones que pueden usarse incluyen fosfato y citrato. Los ejemplos de antioxidantes que pueden usarse incluyen bisulfato de sodio. Los ejemplos de anestésicos locales que pueden usarse incluyen clorhidrato de procaína. Los ejemplos de agentes de suspensión y de dispersión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen Polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA.

Los transportadores farmacéuticos también pueden incluir opcionalmente alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH.

La concentración de un inhibidor en la formulación parenteral puede ajustarse de tal forma que una inyección administre una cantidad farmacéuticamente eficaz suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. La concentración exacta de un inhibidor y/o la dosificación que se vaya a usar dependerá en última instancia de la edad, peso y estado del paciente o animal, tal como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales en dosis unitaria pueden envasarse en una ampolla, un vial o una jeringuilla con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, tal como se conoce y practica en la técnica.

Los inyectables pueden diseñarse para administración local y sistémica. Típicamente, una dosificación terapéuticamente eficaz se formula para que contenga una concentración de al menos aproximadamente un 0,1 % p/p hasta aproximadamente un 90 % p/p o más, preferentemente más de un 1 % p/p del inhibidor de cMET a los tejidos tratados. El inhibidor puede administrarse de una sola vez, o puede dividirse en una serie de dosis menores para su administración a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento será una función de la localización de dónde se administra parenteralmente la composición, del vehículo y de otras variables que puedan determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocido o mediante extrapolación de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Cabe destacar que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. También debe entenderse que para cualquier sujeto concreto, puede necesitarse el ajuste de los regímenes de dosificación con el paso del tiempo según las necesidades del individuo y del criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por tanto, se pretende que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento sean ejemplares y no están pensados para limitar el alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

El inhibidor de cMET puede suspenderse opcionalmente en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el transportador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la patología y puede determinarse empíricamente.

Polvos liofilizados

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse en forma de polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para su administración en forma de soluciones, emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados también pueden formularse en forma de sólidos o geles.

Pueden prepararse polvos estériles liofilizados disolviendo el compuesto en una solución de tampón de fosfato disódico que contiene dextrosa u otro excipiente adecuado. La posterior esterilización por filtración de la solución seguida de liofilización en condiciones estándar conocidas para los expertos en la materia proporciona la formulación deseada. En resumen, el polvo liofilizado puede prepararse opcionalmente disolviendo dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, a aproximadamente el 1-20 %, preferentemente a aproximadamente del 5 al 15 %, en un tampón adecuado, tal como citrato, fosfato sódico o potásico u otro tampón similar conocido para los expertos en la materia, típicamente, a pH aproximadamente neutro. Después, se añade un inhibidor de cMET a la mezcla resultante, preferentemente a una temperatura superior a la ambiente, más preferentemente a aproximadamente 30-35 ºC, y se agita hasta que se disuelve. La mezcla resultante se diluye añadiendo más tampón hasta una concentración deseada. La mezcla resultante se esteriliza por filtración o se trata para retirar las partículas y para asegurar la esterilidad, y se separa en porciones en viales para liofilización. Cada vial puede contener una sola dosis o múltiples dosis del inhibidor.

Administración tópica

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como mezclas tópicas. Las mezclas tópicas pueden usarse para administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares y se formulan como cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizadores, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

Los inhibidores de cMET pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como mediante inhalación (véanse las Patentes de Estados Unidos n.º 4.044.126, 4.414.209, y 4.364.923, que describen aerosoles para el suministro de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular el asma). Estas formulaciones para su administración al tracto respiratorio pueden estar en forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o en forma de un polvo fino microscópico para insuflación, solo o en combinación con un transportador inerte, tal como lactosa. En dicho caso, las partículas de la formulación tendrán típicamente diámetros de menos de 50 micrómetros, preferentemente de menos de 10 micrómetros.

Los inhibidores pueden formularse también para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para el suministro transdérmico y también para la administración a los ojos o mucosas, o para terapias de inhalación. También pueden administrarse soluciones nasales del inhibidor de cMET solas o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones para otras vías de administración

Dependiendo de la patología que se esté tratando, también pueden usarse otras rutas de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéutica para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales usados en el presente documento significan cuerpos sólidos para su inserción en el recto que se funden o ablandan a temperatura ambiente, liberando uno o más ingredientes farmacológicamente o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente activas utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para aumentar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de *theobroma*), glicerina-gelatina, carbowax, (polioxietilenglicol) y mezclas adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las distintas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse mediante el método de compresión o mediante moldeado. El peso típico de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal pueden fabricarse usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos métodos que para las formulaciones para administración oral.

Ejemplos de formulaciones

A continuación se presentan ejemplos particulares de formulaciones orales, intravenosas y en comprimido que pueden usarse opcionalmente con compuestos de la presente invención. Cabe destacar que estas formulaciones pueden variar, dependiendo del compuesto concreto que se esté usando y de la indicación para la que se va a usar la formulación.

FORMULACIÓN ORAL

Compuesto de la presente invención	10-100 mg
Monohidrato de ácido cítrico	105 mg
Hidróxido de sodio	18 mg
Aromatizante	
Agua	c.s. hasta 100 ml

FORMULACIÓN INTRAVENOSA

Compuesto de la presente invención	0,1-10 mg
Monohidrato de dextrosa	c.s. hasta hacerla isotónica
Monohidrato de ácido cítrico	1,05 mg
Hidróxido de sodio	0,18 mg
Agua para inyección	c.s. hasta 1,0 ml

FORMULACIÓN EN COMPRIMIDOS

Compuesto de la presente invención	1 %
Celulosa microcristalina	73 %
Ácido esteárico	25 %
Sílice coloidal	1 %.

Kits que comprenden inhibidores de cMET

La invención también se refiere a kits y a otros artículos de fabricación para tratar enfermedades asociadas con cMET. Cabe destacar que las enfermedades pretenden abarcar todas las afecciones para las que cMET posee una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología de la afección.

En una realización, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar la patología para la que se administrará la composición, información acerca del almacenamiento, información acerca de la dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas monodosis y multidosis.

En otra realización, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica la patología para la que se administrará la composición, información acerca del almacenamiento, información acerca de la dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas monodosis y multidosis.

Cabe destacar que el material de envasado usado en los kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención puede formar una diversidad de envases divididos, tales como una botella dividida o un paquete de película de aluminio dividido. El envase puede tener cualquier forma convencional conocida en la técnica que esté fabricado con un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o de cartón, una botella o tarro de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para albergar una "recarga" de comprimidos para colocarlos en un envase diferente), o un paquete blíster con dosis individuales para extraerlas del paquete de acuerdo con una pauta terapéutica. El envase que se emplee dependerá de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo, generalmente no se usaría una caja de cartón para almacenar una suspensión líquida. Es factible usar más de un envase junto en un solo paquete para comercializar una sola forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un bote que a su vez esté contenido en una caja. Típicamente, el kit incluye instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando se administran preferentemente los componentes separados en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico a cargo del tratamiento.

Un ejemplo particular de un kit de acuerdo con la presente invención es el denominado paquete blíster. Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas, y similares). Los paquetes blíster consisten generalmente n una lámina de un material relativamente rígido recubierta con una película de un material plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman huecos en la película de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas individuales que se van a envasar o pueden tener un tamaño y una forma que acomode múltiples comprimidos y/o cápsulas que se vayan a envasar. A continuación, se colocan los comprimidos o cápsulas en los huecos de manera correspondiente y se cierra herméticamente la lámina de material relativamente rígido contra la película de plástico en el lado de la lámina que está opuesto a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o se sellan de manera colectiva, según se desee, en los huecos entre la película de plástico y la lámina. Preferentemente, la fuerza de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del paquete blíster aplicando presión manual sobre los huecos, mediante lo cual se forma una abertura en la lámina en el sitio del hueco. Entonces puede retirarse el comprimido o la cápsula a través de dicha abertura.

Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden previsto de uso. Preferentemente, el dispensador está dotado de un recordatorio, para facilitar en mayor medida el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico, que indica que número de dosis diarias que se han suministrado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un microchip de memoria alimentado por una batería, acoplado a un visor de cristal líquido o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en la que se ha tomado la última dosis y/o que recuerda cuando debe tomarse la siguiente dosis.

Dosificación, hospedador y seguridad

Los compuestos de la presente invención son estables y pueden usarse de manera segura. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de cMET para una diversidad de sujetos (por ejemplo, seres humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos). La dosis óptima puede variar dependiendo de condiciones tales como, por ejemplo, el tipo de sujeto, el peso corporal del sujeto, de la vía de administración, y las propiedades específicas del compuesto particular que se esté usando. En general, la dosis diaria para administración oral a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es de aproximadamente 1 a 1000 mg, de aproximadamente 3 a 300 mg, o de aproximadamente 10 a 200 mg. Se apreciará que la dosis diaria puede administrarse o en múltiples porciones (por ejemplo, 2 o 3) al día.

Terapias de combinación

Una gran variedad de agentes terapéuticos pueden tener un efecto terapéutico aditivo o sinérgico con los inhibidores de la presente invención. Pueden usarse terapias combinadas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención con otros uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, para: 1) potenciar los efectos terapéuticos de los uno o más compuestos de la presente invención y/o los otros uno o más agentes terapéuticos; 2) reducir los efectos secundarios mostrados por los uno o más compuestos de la presente invención y/o los otros uno o más agentes terapéuticos; y/o 3) reducir la dosis eficaz de los uno o más compuestos de la presente invención y/o de los otros uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, dichos agentes terapéuticos pueden combinarse de manera aditiva o sinérgica con los inhibidores de la presente invención para inhibir el crecimiento celular no deseado, tal como el crecimiento celular no adecuado que da como resultado afecciones benignas no deseadas o crecimiento tumoral.

En una realización, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una patología proliferativa celular, en el que el compuesto se usa para tratar a células en combinación con un agente antiproliferativo, en el que las células se tratan con el compuesto de acuerdo con la presente invención antes, al mismo tiempo, y/o después de que las células se traten con el agente antiproliferativo, lo que se cita en el presente documento como terapia combinada. Cabe destacar que el tratamiento con un agente antes de otro se cita en el presente documento como terapia secuencial, incluso si los agentes también se administran juntos. Cabe destacar que la terapia combinada pretende abarcar cuando los agentes se administran antes o después del otro (terapia secuencial) así como cuando los agentes se administran a la vez.

Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con los inhibidores de la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes anticancerosos, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, y agentes biológicos.

Los agentes alquilantes son compuestos polifuncionales que tienen la capacidad de sustituir grupos alquilo por iones de hidrógeno. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, por ejemplo, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo, tiotepa), sulfonatos de alquil alcona (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazina, y procarbazina), compuestos de platino (carboplatino y cisplatino). Estos compuestos reaccionan con grupos fosfato, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, carboxilo e imidazol. En condiciones fisiológicas, estos fármacos se ionizan y producen iones cargados positivamente que se unen a ácidos nucleicos y proteínas susceptibles, dando lugar a la detención del ciclo celular y/o a la muerte celular. La terapia combinada que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente alquilante puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes antibióticos son un grupo de fármacos que se producen de un modo similar a los antibióticos como una modificación de productos naturales. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen, pero sin limitación, antraciclinas (por ejemplo, doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y antracenodiona), mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicatomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular dirigiéndose a diferentes componentes celulares. Por ejemplo, se cree generalmente que las antracicilinas interfieren con la acción de la ADN topoisomerasa II en las regiones de ADN transcripcionalmente activo, lo que da lugar a escisiones de la hebra de ADN. Se cree que en general, la bleomicina es un quelante del hierro y forma un complejo activado, que después se une a bases de ADN, provocando escisiones de la hebra y la muerte celular. La terapia combinada que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente antibiótico puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes antimetabólicos son un grupo de fármacos que interfieren con procesos metabólicos vitales para la fisiología y proliferación de células cancerosas. Las células cancerosas en proliferación activa requieren de la síntesis continua de grandes cantidades de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, y otros constituyentes celulares vitales. Muchos de los antimetabolitos inhiben la síntesis de nucleósidos de purina o de pirimidina o inhiben a las enzimas de la replicación del ADN. Algunos antimetabolitos interfieren también con la síntesis de ribonucleósidos y ARN y/o también con el metabolismo de los aminoácidos y la síntesis de proteínas. Al interferir con la síntesis de constituyentes celulares vitales, los antimetabolitos pueden retrasar o detener el crecimiento de las células cancerosas. Los ejemplos de agentes antimetabólicos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa, y gemcitabina. La terapia combinada que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente antimetabólico puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes hormonales son un grupo de fármacos que regulan el crecimiento y desarrollo de sus órganos diana. La mayoría de los agentes hormonales son esteroides sexuales y los derivados y análogos de los mismos, tales como estrógenos, andrógenos, y progestinas. Estos agentes hormonales pueden servir como antagonistas de receptores de los esteroides sexuales para regular negativamente la expresión de receptores y la transcripción de genes vitales.

Los ejemplos de dichos agentes hormonales son los estrógenos sintéticos (por ejemplo, dietilestibestrol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida, y flutamida), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), ketoconazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de megestrol y mifepristona. La terapia combinada que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente hormonal puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes derivados de plantas son un grupo de fármacos que se derivan de plantas o se modifican basándose en la estructura molecular de los agentes. Los ejemplos de agentes derivados de plantas incluyen, pero sin limitación, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26)), y taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). Estos agentes derivados de plantas actúan generalmente como agentes antimitóticos que se unen a la tubulina e inhiben la mitosis. Se cree que las podofilotoxinas, tales como etopósido, interfieren con la síntesis del ADN interactuando con la topoisomerasa II, lo que da lugar a la escisión de la hebra de ADN. La terapia combinada que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente derivado de plantas puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes biológicos son un grupo de biomoléculas que provocan la regresión del cáncer/tumor cuando se usan solos o en combinación con quimioterapia y/o radioterapia. Los ejemplos de agentes biológicos incluyen, pero sin limitación, proteínas inmunomoduladoras, tales como citocinas, anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, genes supresores tumorales, y vacunas contra el cáncer. La terapia combinada que incluye un inhibidor de la presente invención y un agente biológico puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en el cáncer, potenciar las respuestas inmunitarias del paciente a las señales tumorigénicas y reducir los potenciales efectos secundarios asociados con este agente quimioterapéutico.

Las citocinas poseen una profunda actividad inmunomoduladora. Algunas citocinas, tales como la interleucina-2 (IL-2, aldesleucina) y el interferón han demostrado actividad antitumoral y han sido aprobadas para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales metastásico y con melanoma maligno metastásico. La IL-2 es un factor de crecimiento de células T que es crucial para las respuestas inmunitarias mediadas por células T. Se cree que los efectos antitumorales selectivos de la IL-2 en algunos pacientes son el resultado de una respuesta inmunitaria mediada por células que discrimina entre propio y no propio. Los ejemplos de interleucinas que pueden usarse conjuntamente con los inhibidores de la presente invención incluyen, pero sin limitación, interleucina 2 (IL-2), e interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12).

Los interferones incluyen más de 23 subtipos relacionados con actividades solapantes, encontrándose todos los subtipos de IFN dentro del alcance de la presente invención. El IFN ha demostrado actividad frente a muchas neoplasias sólidas y hematológicas, y parece que estas últimas son particularmente sensibles.

Otras citocinas que pueden usarse conjuntamente con los inhibidores de la presente invención incluyen aquellas citocinas que ejercen efectos profundos en la hematopoyesis y las funciones inmunitarias. Los ejemplos de dichas citocinas incluyen, pero sin limitación, eritropoyetina, CSF de granulocitos (filgrastin), y CSF de granulocitos y macrófagos (sargramostim). Estas citocinas pueden usarse conjuntamente con un inhibidor de la presente invención para reducir la toxicidad mielopoyética inducida por la quimioterapia.

También pueden usarse otros agentes inmunomoduladores distintos de las citocinas conjuntamente con los inhibidores de la presente invención para inhibir el crecimiento celular. Los ejemplos de dichos agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación bacilo de Calmette-Guerin, levamisol, y octreotida, un octapéptido de acción prolongada que imita los efectos de la hormona natural somatostatina.

Los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales son anticuerpos provocados contra antígenos expresados por los tumores, preferentemente antígenos específicos de tumor. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal HERCEPTIN® (Trastruzumab) se provoca contra el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico (HER2) que se sobreexpresa en algunos tumores de mama, incluyendo el cáncer de mama metastásico. La sobreexpresión de la proteína HER2 se asocia con una enfermedad más agresiva y un peor pronóstico clínico. HERCEPTIN® se usa como agente único para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores expresan la proteína HER2. La terapia combinada que incluye un inhibidor de la presente invención y HERCEPTIN® puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en los tumores, especialmente en los cánceres metastásicos.

Otro ejemplo de anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales es RITUXAN® (Rituximab) que se provoca contra CD20 en las células de linfoma y que elimina selectivamente a las células pre-B y B maduras $CD20^+$ normales y malignas. RITUXAN® se usa como agente único para el tratamiento de pacientes con linfoma no de Hodgkin de células B CD20+ de grado bajo o folicular recidivante o refractario. La terapia combinada que incluye un inhibidor de la presente invención y RITUXAN® puede tener efectos terapéuticos sinérgicos no solo en linfomas, sino también en otras formas o tipos de tumores malignos.

Los genes supresores tumorales son genes que funcionan inhibiendo el crecimiento celular y los ciclos de división, evitando de este modo el desarrollo de neoplasias. Las mutaciones en los genes supresores tumorales provocan que la célula ignore uno o más componentes de la red de señales inhibidoras, superando los puntos de control del ciclo celular y dando como resultado una mayor tasa de crecimiento no controlado de células cancerosas. Los ejemplos de genes supresores tumorales incluyen, pero sin limitación, DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1, y BRCA2.

DPC-4 está implicado en el cáncer pancreático y participa en una vía citoplasmática que inhibe la división celular. NF-1 codifica una proteína que inhibe a Ras, una proteína inhibidora citoplasmática. NF-1 está implicado en el neurofibroma y en los feocromocitomas del sistema nervioso y en la leucemia mieloide. NF-2 codifica una proteína nuclear que está implicada en el meningioma, schwanoma, y ependimoma del sistema nervioso. RB codifica la proteína pRB, una proteína nuclear que es un inhibidor principal del ciclo celular. RB está implicado en el retinoblastoma así como en el cáncer óseo, de vejiga, microcítico de pulmón y de mama. P53 codifica la proteína p53 que regula la división celular y puede inducir la apoptosis. La mutación y/o inacción de p53 se observa en una gran variedad de cánceres. WT1 está implicado en el tumor de Wilms de riñón. BRCA1 está implicado en el cáncer de mama y de ovario, y BRCA2 está implicado en el cáncer de mama. El gen supresor tumoral puede transferirse a las células tumorales, donde ejerce sus funciones supresoras tumorales. La terapia combinada que incluye un inhibidor de la presente invención y un supresor tumoral puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en pacientes que padecen diversas formas de cánceres.

Las vacunas contra el cáncer son un grupo de agentes que inducen la respuesta inmunitaria específica del organismo frente a tumores. La mayoría de las vacunas para el cáncer que se están investigando y que se encuentran en ensayos clínicos son antígenos asociados a tumores (TAA). Los TAA son estructuras (es decir, proteínas, enzimas o carbohidratos) que están presentes en células tumorales y que están relativamente ausentes o reducidos en las células normales. Debido a que son prácticamente únicos para las células tumorales, los TAA proporcionan dianas al sistema inmunitario para reconocer y provocar su destrucción. Los ejemplos de TAA incluyen, pero sin limitación gangliósidos (GM2), antígeno específico de próstata (PSA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA) (producido por cánceres de colon y otros adenocarcinomas, por ejemplo, cánceres de mama, de pulmón, gástrico y de páncreas), antígenos asociados al melanoma (MART-1, gp100, MAGE 1,3 tirosinasa), fragmentos E6 y E7 del papilomavirus, células completas o porciones/lisados de células tumorales autólogas y células tumorales alogénicas.

Puede usarse un adyuvante para aumentar la respuesta inmunitaria a los TAA. Los ejemplos de adyuvantes incluyen, pero sin limitación, bacilo Calmette-Guerin (BCG), lipopolisacáridos de endotoxinas, hemocianina de lapa californiana (GKLH), interleucina-2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y citoxano, un agente quimioterapéutico que se cree que reduce la supresión inducida por tumores cuando se administra a bajas dosis.

Ejemplos

Preparación de inhibidores de cMET

Pueden usarse diversos métodos para sintetizar compuestos de acuerdo con la presente invención. En los ejemplos se proporcionan métodos representativos para sintetizar estos compuestos. Nótese, sin embargo, que los compuestos de la presente invención también pueden sintetizarse por otras rutas sintéticas que puedan idear otros.

Se reconocerá fácilmente que determinados compuestos de acuerdo con la presente invención tienen átomos con engarces a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de compuestos de acuerdo con la presente invención puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (es decir, enantiómeros y diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, se pretende que el recitado de un compuesto abarque todos los estereoisómeros posibles diferentes.

En la técnica se conocen diversos métodos para separar mezclas de diferentes estereoisómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoméricos. Después, los diastereómeros pueden separarse para recuperar los enantiómeros ópticamente puros. También pueden usarse complejos disociables para resolver enantiómeros (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Típicamente, los diastereómeros tienen propiedades físicas lo suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Por ejemplo, típicamente pueden separarse diastereómeros por cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. Una descripción más detallada de técnicas que pueden usarse para resolver estereoisómeros de compuestos a partir de sus mezclas racémicas puede encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

También pueden prepararse compuestos de acuerdo con la presente invención como una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable por reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, puede prepararse una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable de un compuesto haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. En la sección de definiciones de la presente Solicitud se exponen ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos. Como alternativa, las formas de sal de los compuestos pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o intermedios.

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos pueden prepararse a partir de la sal de adición de bases o sal de adición de ácidos correspondiente. Por ejemplo, un compuesto en forma de sal de adición de ácidos puede convertirse en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto en forma de sal de adición de bases puede convertirse en su ácido libre correspondiente por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los N-óxidos de compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse N-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente de oxidación (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico, o similar) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano) a aproximadamente 0 ºC. Como alternativa, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida adecuado.

Pueden prepararse compuestos en una forma no oxidada a partir de N-óxidos de compuestos mediante tratamiento con un agente de reducción (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similar) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80 ºC.

Pueden prepararse derivados protegidos de los compuestos por métodos conocidos para los expertos en la materia. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su retirada puede encontrarse en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Pueden prepararse convenientemente compuestos de acuerdo con la presente invención, o formarse durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente mediante recristalización en una mezcla de agua/disolvente orgánico, usando disolventes orgánicos como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden prepararse en forma de sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de enantiómeros puede realizarse usando derivados diastereoméricos covalentes de compuestos, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía o, preferentemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. A continuación se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas que pueden aplicarse a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos a partir de sus mezclas racémicas puede encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Según se usan en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con aquellos usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. Generalmente, se usan abreviaturas convencionales de tres letras o de dos letras para designar residuos aminoacídicos, que se asume que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron si purificación adicional.

Todas las referencias a éter o Et_2O son a éter dietílico; y salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas están expresadas en ºC (grados Centígrados). Todas las reacciones se realizan en una atmósfera inerte a TA a menos que se indique lo contrario.

Se registraron espectros de RMN ^1H es un Bruker Avance 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de Hercio (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho).

Se adquirieron datos de espectros de masas de baja resolución (EM) y datos de pureza del compuesto en un sistema Waters ZQ LC/MS de un solo cuadrupolo equipado con una fuente de ionización por electronebulización (IEN), un detector UV (220 y 254 nm), y un detector de dispersión de luz evaporativa (ELSD). Se realizó cromatografía de capa fina en placas de gel de sílice E. Merck de 0,25 mm (60F-254), visualizado con luz UV, ácido fosfomolíbdico etanólico al 5 %, Ninhidrina o solución de p-anisaldehído. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (malla 230-400, Merck).

Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles de proveedores comerciales, tales como la Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o pueden prepararse por métodos bien conocidos para un expertos en la materia, siguiendo procedimientos descritos en referencias convencionales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y sup., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, Volúmenes 1-40, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4ª ed., John Wiley and Sons, Nueva York, NY; y Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Nueva York, 1989.

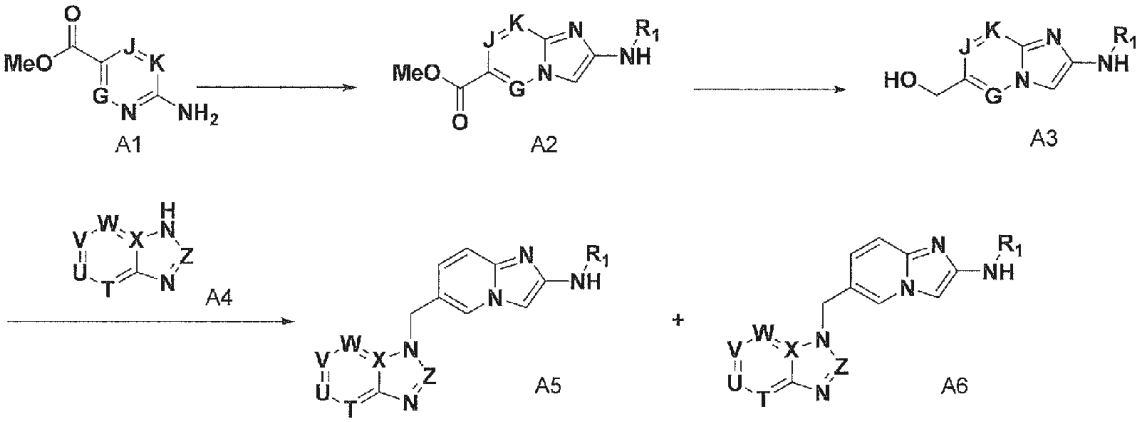
Las divulgaciones completas de todos los documentos citados a lo largo de esta solicitud se incorporan en el presente documento por referencia.

Esquemas sintéticos para Compuestos de la Presente Invención

Pueden sintetizarse compuestos de acuerdo con la presente invención de acuerdo con los esquemas de reacción que se muestran a continuación. Podrían idearse fácilmente otros esquemas de reacción por los expertos en la materia. También debe apreciarse que una diversidad de disolventes diferentes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden variarse para optimizar los rendimientos de las reacciones.

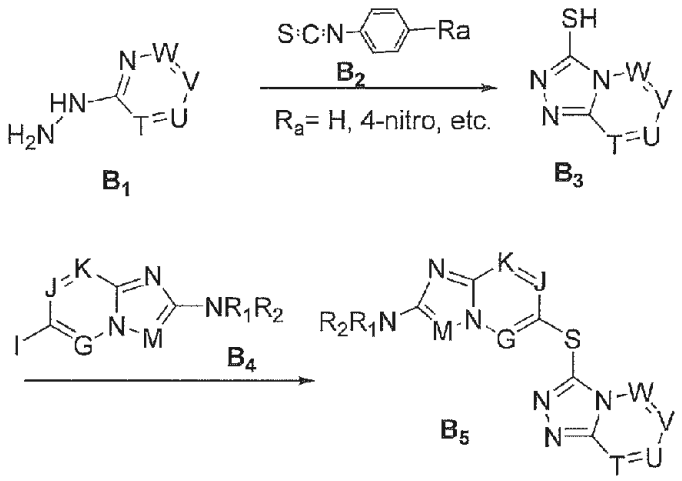
En las reacciones descritas en lo sucesivo en el presente documento puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, para ejemplos véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Esquema A



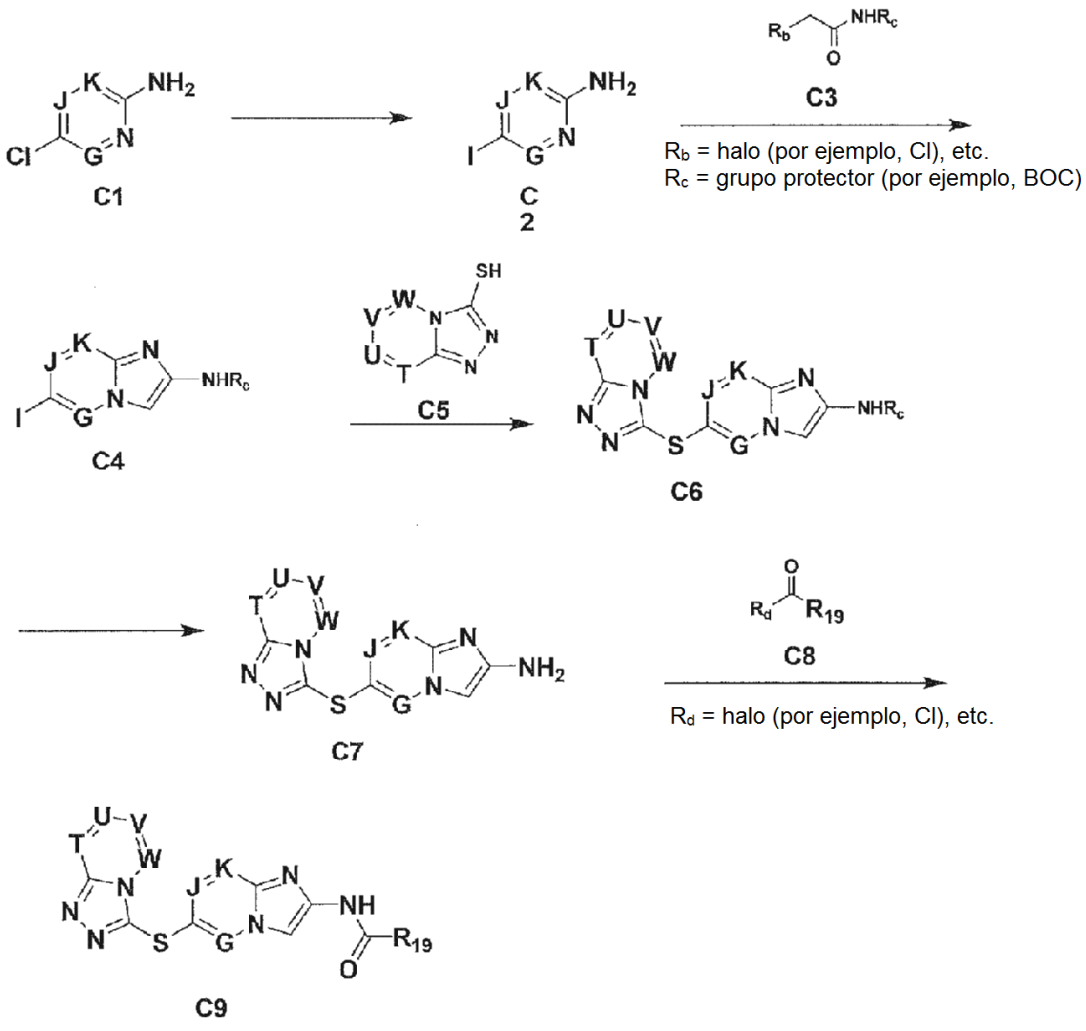
El compuesto A2 puede prepararse partiendo del compuesto A1 en tres etapas, siguiendo un método análogo al descrito en la Patente de Estados Unidos N.º 6.358. 971, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad. La reducción del éster puede completarse en presencia de un agente reductor, tal como LAH o $NaBH_4$ en THF o dioxano a 0 - 80 ºC durante 1 - 8 h para proporcionar alcohol (A3). Puede usarse acoplamiento de Mitsunobu convencional de A3 y A4 en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxalato, tal como DEAD o DIAD, a 0 - 80 ºC durante 1 - 24 h para proporcionar los compuestos A5 y A6. Los compuestos A5 y A6 pueden separarse usando cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, CLEM preparativa.

Esquema B



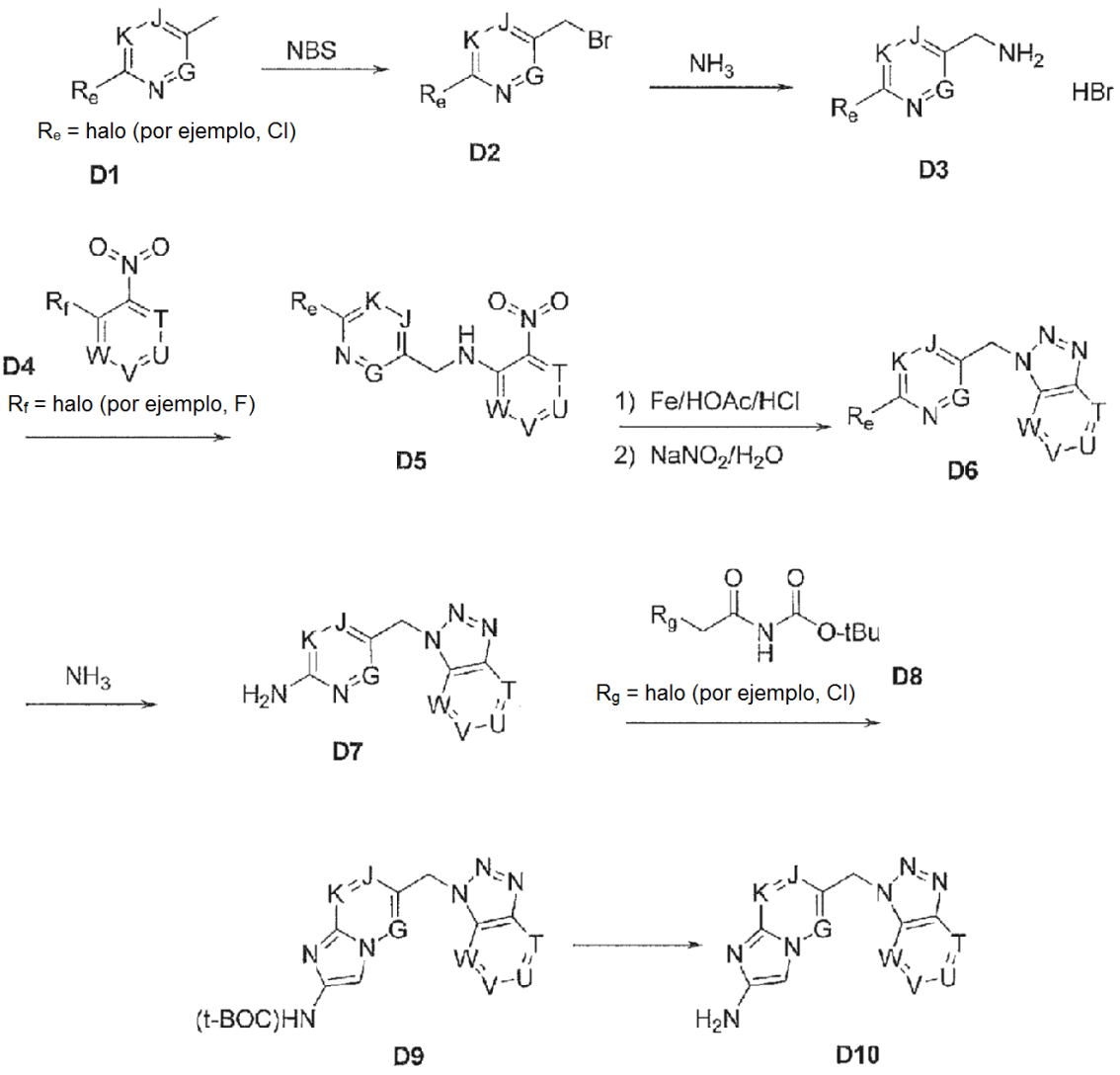
El compuesto B1 se trata con el compuesto B2 (por ejemplo, fenilisotiocianato o p-nitrofenilisotiocianato) en DME a 100 - 120 ºC en un microondas durante 1 - 8 h para proporcionar tiol (B3). Puede usarse un acoplamiento mediado por paladio del compuesto B3 y B4 en DME con $Pd_2(dba)_3$ y 4,5-bis(fenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno a 100 - 120 ºC en un microondas durante 1 - 8 h para proporcionar el compuesto B5.

Esquema C



La anilina (C1) se calienta en HI a 100 ºC durante 18 h para proporcionar el compuesto C2. La anilina (C2) se trata con acetamida (C3) y una base, tal como hidrogenofosfato de sodio en un disolvente polar (por ejemplo, DMA, DMF, o DMSO) y se calienta a 100 - 120 ºC en un microondas durante 1 - 8 h para proporcionar el producto ciclado C4. El acoplamiento mediado por paladio de C4 y C5 puede completarse en DME con $Pd_2(dba)_3$ y 4,5-bis(fenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno a 100 - 120 ºC en un microondas durante 1 - 8 h para proporcionar el compuesto C6. La retirada del grupo R_c de C6 puede completarse en un disolvente, tal como THF o dioxano, o un alcohol, tal como MeOH, EtOH, o iPrOH en presencia de un ácido, tal como HCl o TFA a 0 - 100 ºC durante 1 - 24 h para proporcionar el compuesto C7. El compuesto C7 se trata con el acilcloruro adecuado en un disolvente (por ejemplo, DCM, THF o $CHCl_3$) en presencia de una base (por ejemplo, TEA, DIEA o piridina) a 0 - 80 ºC durante 1 - 24 h para proporcionar el compuesto C9.

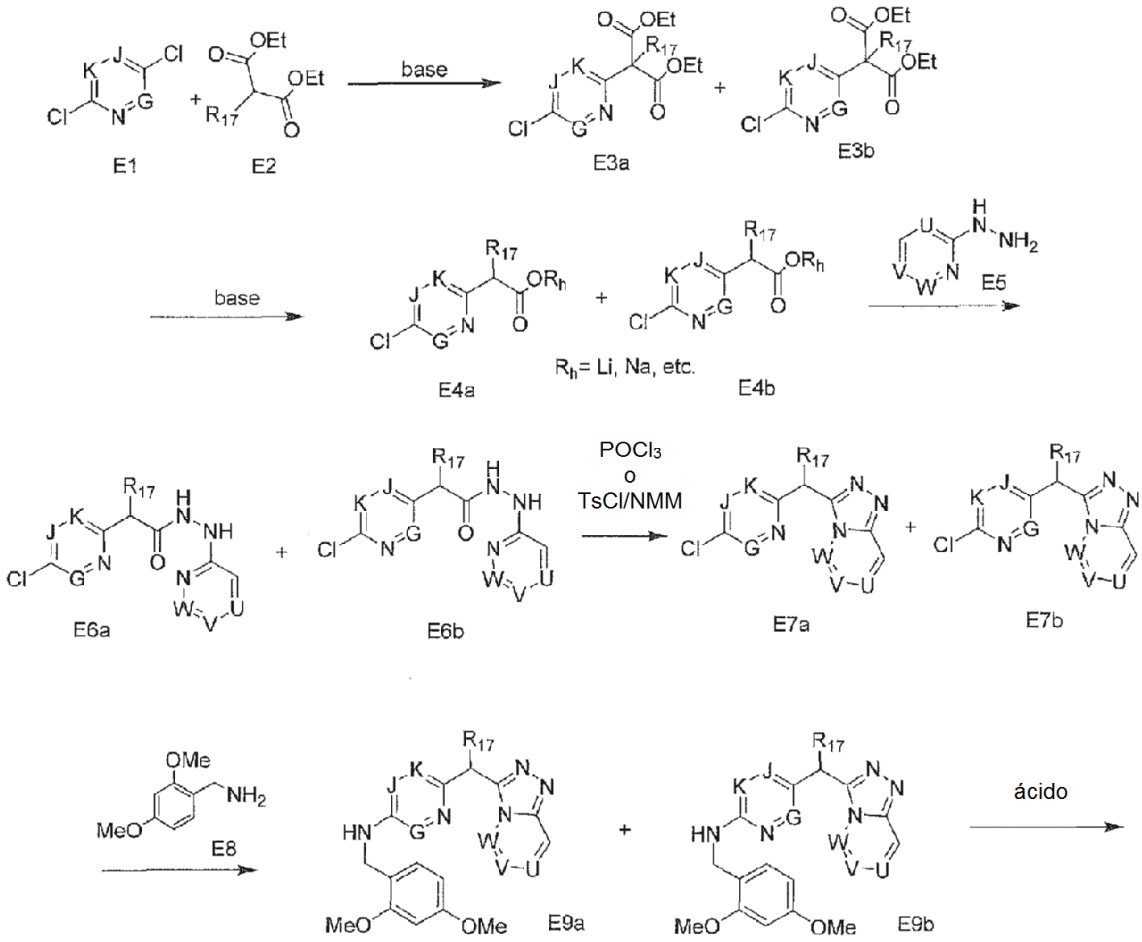
Esquema de referencia D

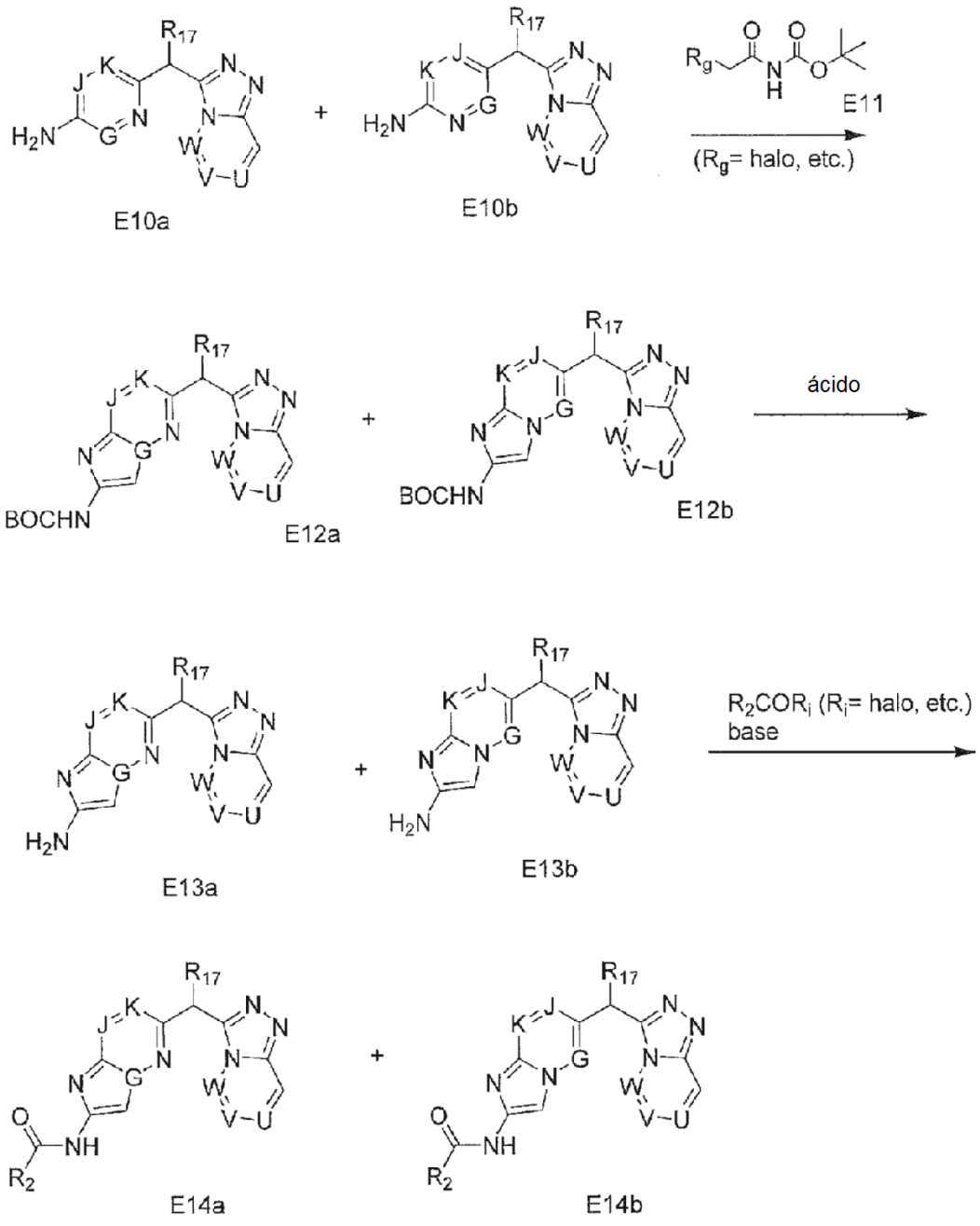


El compuesto D1 se broma en condiciones convencionales, tales como NBS en presencia de un peróxido, AIBN, o luz a 200 - 400 w en CCl_4 a reflujo (por ejemplo, durante 1 - 8 h). El desplazamiento del bromuro (D2) con amoniaco en un disolvente alcohólico (por ejemplo, MeOH, EtOH, o i-PrOH) a 0 - 80 ºC durante 1 - 24 h proporcionar el compuesto D3. La reacción de sustitución con los compuestos D3 y D4 se completa en un disolvente (por ejemplo, DMF, DMA o EtOH) en presencia de una base (por ejemplo, TEA, DIEA o piridina) a 0 - 80 ºC durante 1 - 24 h para proporcionar el arilnitro D5. La reducción del arilnitro (D5) se completa en condiciones convencionales usando un catalizador de paladio, tal como Pd al 10 %/C o metal (por ejemplo, Fe o Zn) en un medio ácido. El posterior cierre de anillo de la anilina resultante para dar el triazol se completa en presencia de $NaNO_2$ acuoso para proporcionar el compuesto D6. El tratamiento del compuesto D6 en un disolvente saturado de amoniaco (por ejemplo, EtOH o i-PrOH en un recipiente cerrado herméticamente) a 100 - 150 ºC durante 1 - 4 días proporciona la anilina D7. La anilina (D7) se trata con la acetamida (D8) y una base, tal como hidrogenofosfato de sodio en un disolvente polar (por ejemplo, DMA, DMF, o DMSO) y se calienta a 100 - 120 ºC en un microondas durante 1 - 8 h para proporcionar

el producto ciclado D9. El tratamiento del compuesto D9 con ácido (por ejemplo, HCl o TFA) proporciona el compuesto D10.

Esquema E

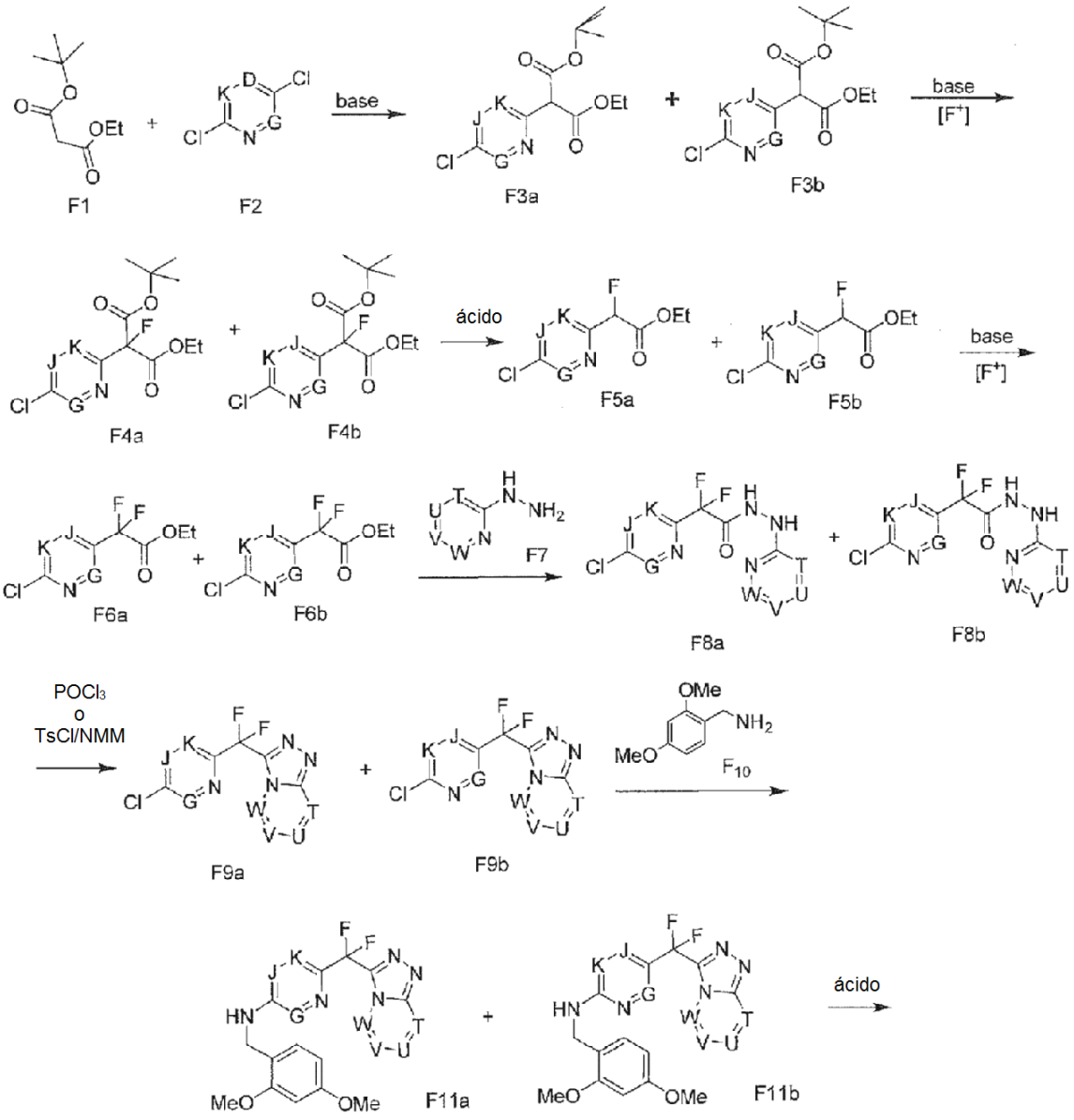


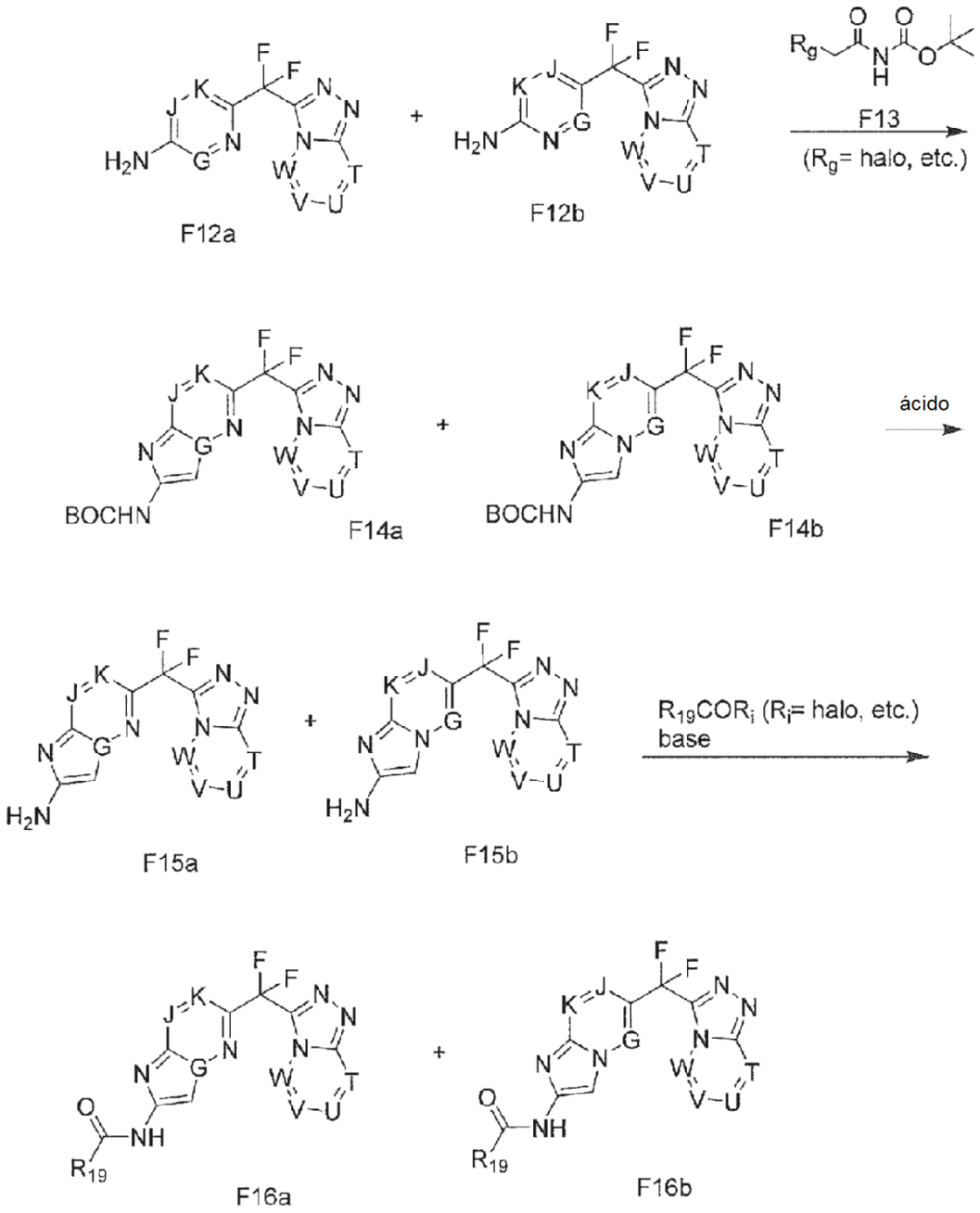


En el Esquema E, R_{17} es hidrógeno o metilo. Los compuestos E3a y E3b pueden prepararse partiendo de los compuestos E1 y E2 tratando el compuesto E2 con una base, tal como NaH en un disolvente, tal como THF o dioxano a -78 - 0 ºC y tratamiento posterior con el compuesto E1. Los compuestos E3a y E3b se separan opcionalmente antes de un uso adicional. El tratamiento del compuesto E3a y/o E3b con una base, tal como LiOH o NaOH a -20 - 75 ºC durante 1 - 8 h proporciona los compuestos E4a y/o E4b en forma de la sal de sodio o litio, respectivamente. El tratamiento de los compuestos E4a y/o E4b con el compuesto E5 en presencia de EDC o DCC durante 1 - 24 h proporciona los compuestos E6a y/o E6b. El tratamiento de los compuestos E6a y/o E6b con $POCl_3$ a 80 - 160 ºC proporciona los compuestos E7a y/o E7b. Como alternativa, los compuestos E7a y/o E7b pueden prepararse tratando los compuestos E6a y/o E6b con TsCl/N-metilmorfolina de temperatura ambiente a 100 ºC durante 30 min a 8 h. El acoplamiento del compuesto E8 y los compuestos E7a y/o E7b se consigue en un disolvente, tal como THF, Dioxano, o DMF a 25 - 100 ºC durante 2 - 24 h en presencia de una co-base, tal como DIEA o Et_3N. La retirada del grupo dimetoxi bencilo de los compuestos E9a y/o E9b se consigue tratando los compuestos E9a y/o E9b con un ácido, tal como TFA a 25 - 75 ºC durante 2 - 24 h para proporcionar los compuestos E10a y/o E10b. El tratamiento de los compuestos E10a y/o E10b con el compuesto E11 en presencia de una base, tal como Na_2HPO_4 en un disolvente, tal como DMA a 120 ºC proporciona los compuestos E12a y/o E12b. El tratamiento de los compuestos E12a y/o E12b con un ácido, tal como TFA o HCl proporciona los compuestos E13a y/o E13b. El tratamiento de los compuestos E13a y/o E13b con un haluro de ácido en presencia de una co-base, tal

como DIEA o Et_3N a 25 - 75 ºC en un disolvente, tal como DCM, THF, dioxano o DMF proporciona los compuestos E14a y/o E14b.

Esquema F

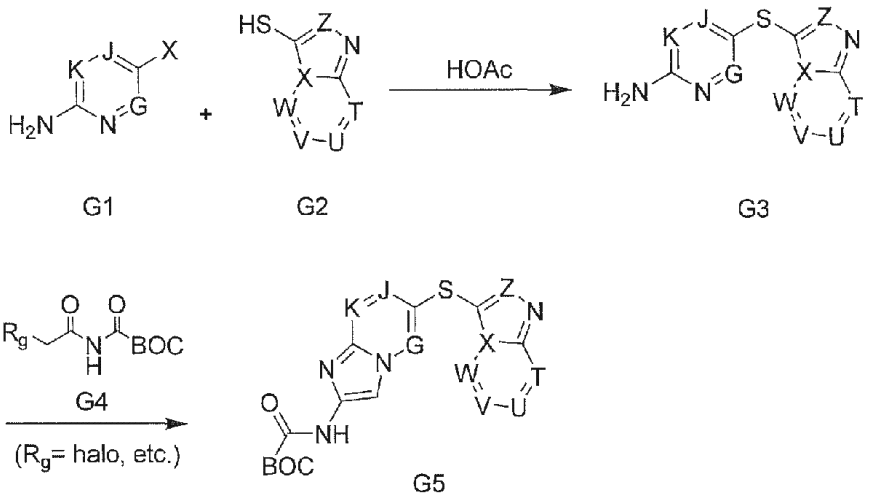




Los compuestos F3a y F3b pueden prepararse partiendo de los compuestos F1 y F2 tratando el compuesto F1 con una base, tal como NaH en un disolvente, tal como THF o dioxano a -78 - 0 ºC y tratamiento posterior con el compuesto F2. Los compuestos F3a y F3b se separan opcionalmente antes de un uso adicional. El tratamiento de los compuestos F3a y/o F3b con una base, tal como NaH y una fuente de ion fluoruro proporciona los compuestos F4a y/o F4b. El tratamiento posterior de los compuestos F4a y/o F4b con un ácido, tal como TFA o HCl en un disolvente, tal como THF, DCM, o dioxano a 0 - 75 ºC durante 1 - 8 h proporciona los compuestos F5a y/o F5b. El tratamiento de los compuestos F5a y/o F5b con una base, tal como NaH y una fuente de ion fluoruro proporciona los compuestos F6a y/o F6b. El tratamiento de los compuestos F6a y/o F6b con el compuesto F7 en presencia de una base, tal como TEA o DIEA en disolventes, tales como MeOH o EtOH durante 1 - 24 h proporciona los compuestos F8a y/o F8b. El tratamiento de los compuestos F8a y/o F8b con $POCl_3$ a 80-160 ºC proporciona los compuestos F9a y/o F9b. Como alternativa, los compuestos F9a y/o F9b pueden prepararse tratando los compuestos F8a y/o F8b con TsCl/N-metilmorfolina a temperatura ambiente a 100 ºC durante 30 min a 8 h. El acoplamiento de los compuestos F9a y/o F9b con el compuesto F10 se consigue en un disolvente, tal como THF, Dioxano, o DMF a 25 - 100 ºC durante 2 - 24 h en presencia de una co-base, tal como DIEA o Et_3N. La retirada del grupo dimetoxi bencilo de los compuestos F11a y/o F11b se consigue tratando los compuestos F11a y/o F11b con un ácido, tal como TFA a 25 - 75 ºC durante 2 - 24 h para proporcionar los compuestos F12a y/o F12b. El tratamiento de los compuestos F12a y/o F12b con el compuesto F13 en presencia de una base, tal como Na_2HPO_4 en un disolvente, tal como DMA a

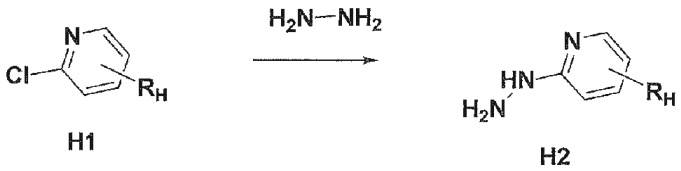
120 ºC proporciona los compuestos F14a y/o F14b. El tratamiento de los compuestos F14a y/o F14b con un ácido, tal como TFA o HCl proporciona los compuestos F15a y/o F15b. El tratamiento de los compuestos F15a y/o F15b con un haluro de ácido en presencia de una co-base, tal como DIEA o Et_3N a 25 - 75 ºC en un disolvente, tal como DCM, THF, dioxano o DMF proporciona los compuestos F16a y/o F16b.

Esquema G



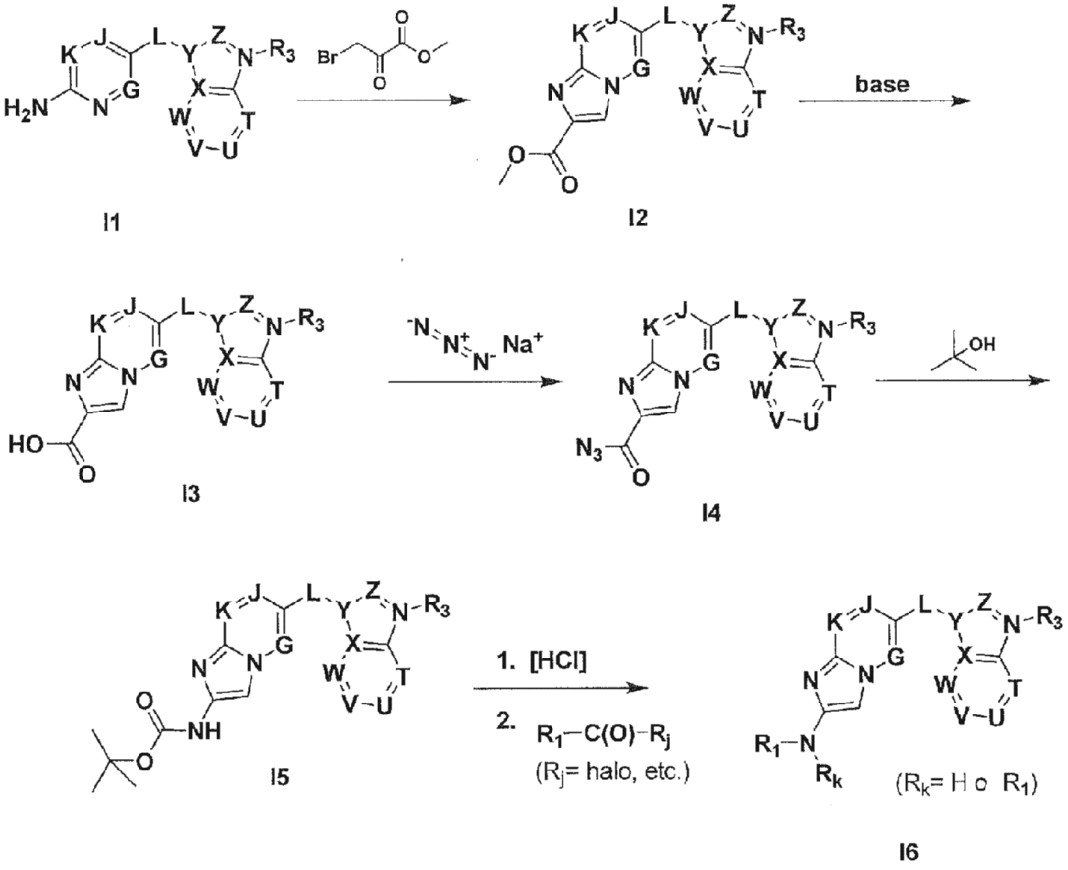
El calentamiento de los compuestos G1 y G2 en HOAc a 50 - 100 ºC durante 2 - 24 h proporciona el compuesto G3. El tratamiento del compuesto G3 con el compuesto G4 en presencia de una base, tal como Na_2HPO_4 en un disolvente, tal como DMA a 120 ºC proporciona el compuesto G5.

Esquema H



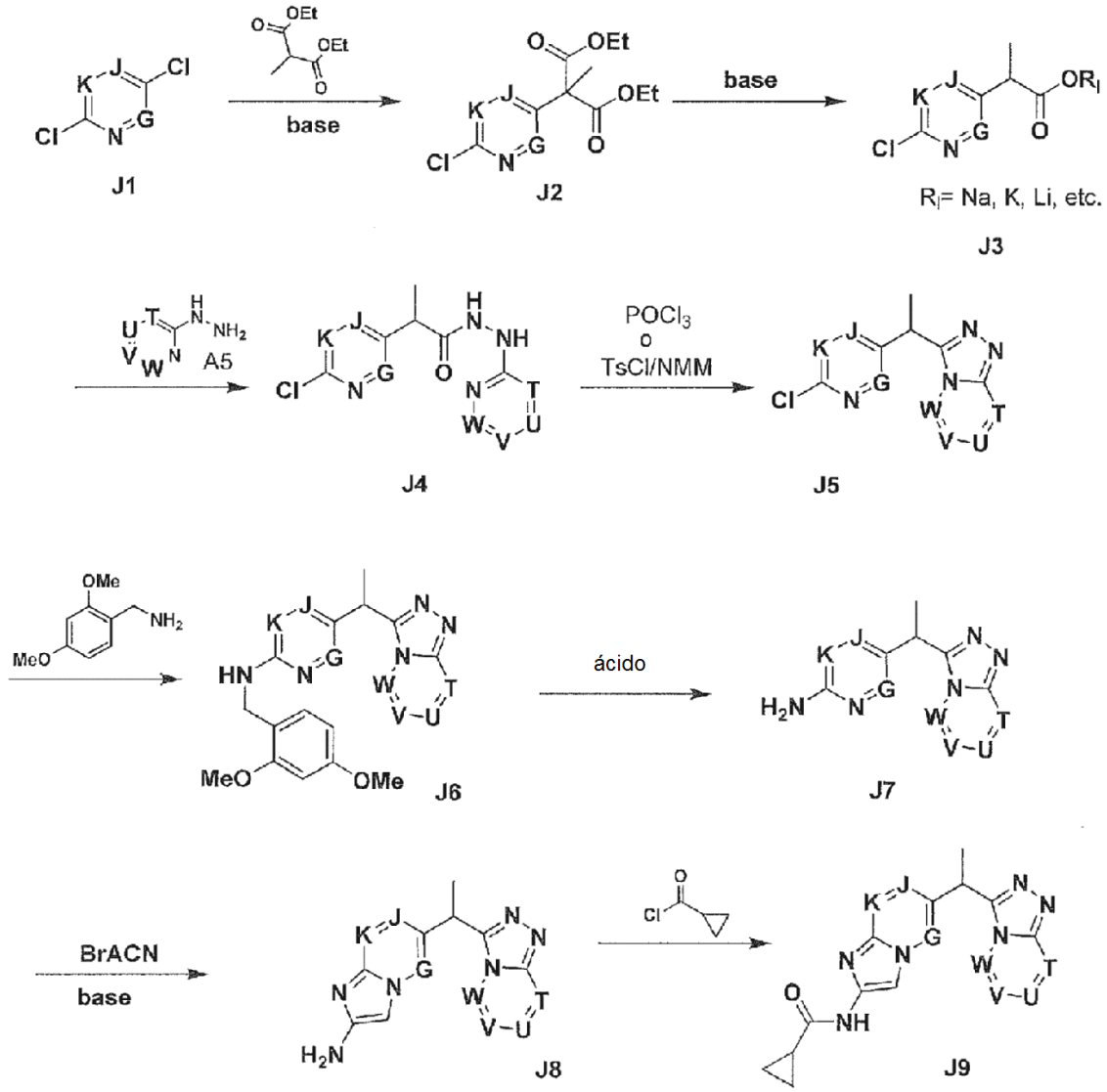
Una solución de H1 (5 mmol; en la que R_H es H o R_{10}) e hidrazina (30 mmol) en isopropanol o EtOH (5 ml) se calienta en condiciones de microondas a 60-160 ºC durante 2-5 h dependiente de sustratos. El producto sólido se filtra, se lava con agua y se seca a alto vacío. El exceso de hidrazina puede retirarse opcionalmente concentrando la mezcla y co-evaporándola con MeOH y Et_3N. El producto puede suspenderse en éter, filtrarse y secarse a alto vacío (por ejemplo, durante una noche).

Esquema I



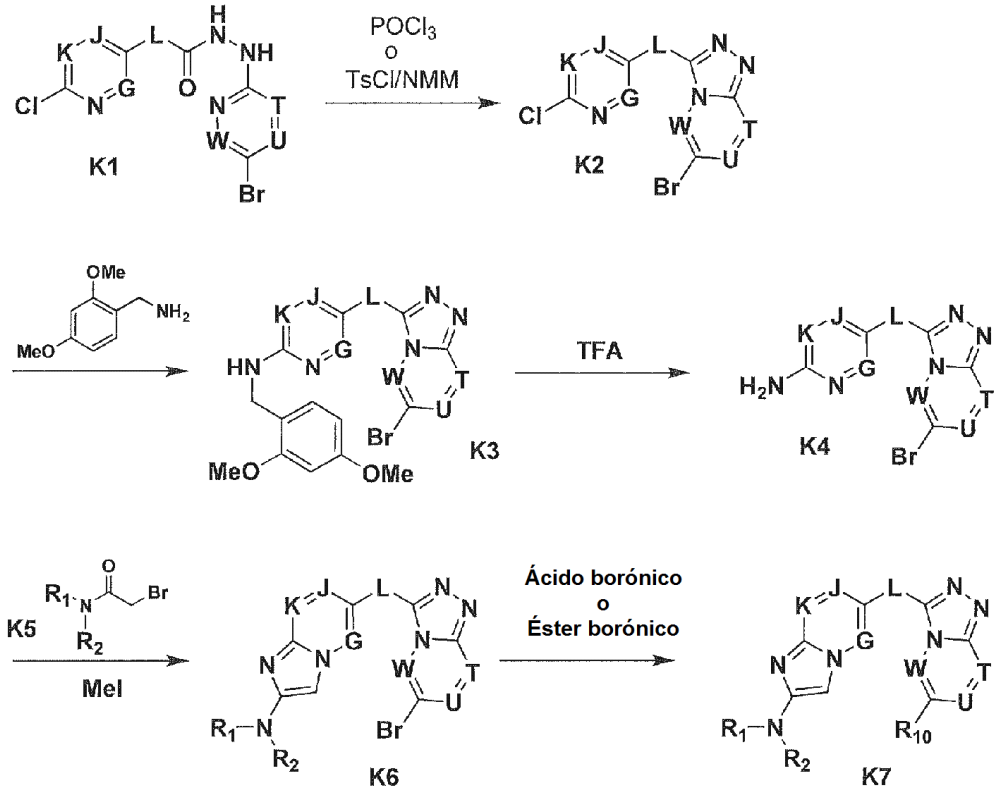
El compuesto I1 se trata con 3-bromo-2-oxopropanoato de metilo en presencia de una base, tal como $NaHCO_3$, Na_2CO_3, fosfato de sodio (mono, di, o tribásico), o K_2CO_3 en un disolvente, tal como dioxano o THF y se calienta a 50 - 100 ºC durante 1 - 18 h para proporcionar el compuesto de estructura I2. El compuesto I2 se saponifica con una base, tal como NaOH, KOH, o LiOH en un disolvente, tal como MeOH, EtOH, o mezclas de alcohol y agua con agitación durante 1 - 18 h a 25 - 100 ºC para proporcionar el compuesto de estructura I3. El compuesto I3 puede tratarse con azida sódica y PyBOB en presencia de una base, tal como TEA, DIEA, o piridina en un disolvente anhidro, tal como DMA o DMF y se agita durante 1 - 18 h a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto I4. El compuesto I4 se agita en t-butanol durante 1 - 18 h a 25 - 120 ºC para proporcionar el compuesto I5. El compuesto I5 se trata con un ácido, tal como TFA o HCl en un disolvente, tal como DCM o dioxano y se agita durante 1 - 18 h a 25 - 100 ºC. Después, este producto desprotegido se trata con un acilcloruro en presencia de una base, tal como TEA, DIEA, o piridina (que da lugar a un producto bis acilado) o sin ninguna base (que da lugar a un producto mono acilado) en un disolvente, tal como DCM, THF, dioxano, o DMF y se agita durante 1 - 18 h a 25 - 100 ºC para producir compuestos de estructura I6.

Esquema J



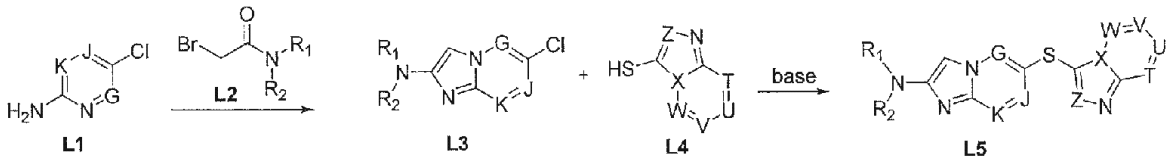
A una mezcla de una base, tal como NaH o t-butóxido potásico en un disolvente, tal como dioxano o THF se le añade 2-metilmalonato de dietilo a -78 - 0 ºC. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante 1 - 4 h. A esta se añade en porciones J1 y después la reacción se agita durante 1 - 18 h a 25 - 100 ºC para dar compuestos de estructura J2. El compuesto J2 se saponifica con una base, tal como NaOH, KOH, o LiOH en un disolvente, tal como MeOH, EtOH, o mezclas de alcohol y agua agitando durante 1 - 18 h a 25 - 100 ºC para proporcionar el compuesto de estructura J3 en forma de la sal adecuada. El compuesto J3 y A5 en presencia de reactivos de acoplamiento, tales como EDCI y HoBT o PyBOB en un disolvente, tal como DMF o DMA se agitan durante 1 - 8 h a 25 - 100 ºC para proporcionar los compuestos de estructura J4. El compuesto J4 se calienta en oxicloruro de fósforo durante 1 - 18 h a 80-160 ºC para dar compuestos de estructura J5. Como alternativa, el compuesto J5 puede prepararse tratando el compuesto J4 con TsCl/N-metilmorfolina de temperatura ambiente a 100 ºC durante 30 min a 8 h. El compuesto J5 se trata con 2,4-dimetoxibencilamina en presencia de una base, tal como $NaHCO_3$, Na_2CO_3, fosfato de sodio (mono, di, o tribásico), o K_2CO_3 y en un disolvente, tal como IPA y se calienta en un microondas durante 1-24 h a 75 - 150 ºC para dar compuestos de estructura J6. El compuesto J6 se trata con un ácido, tal como TFA o HCl en un disolvente, tal como DCM o dioxano durante 1 - 18 h a 25 - 100 ºC para dar compuestos de estructura J7. El compuesto J7 se trata con bromoacetonitrilo en presencia de una base, tal como $NaHCO_3$, Na_2CO_3, fosfato de sodio (mono, di, o tribásico), o K_2CO_3 y en un disolvente, tal como IPA durante 1 - 18 h a 100 ºC en un tubo cerrado herméticamente para proporcionar los compuestos de estructura J8. El compuesto J8 se trata con cloruro de ciclopropanocarbonilo en presencia de una base, tal como TEA, DIEA, o piridina o en ausencia de una base y en un disolvente, tal como DCM, THF, o dioxano durante 1 - 8 h a temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de estructura J9.

Esquema K



El compuesto K1 se calienta en oxicloruro de fósforo durante 1 - 18 h a 80-160 ºC para dar compuestos de estructura K2. Como alternativa, el compuesto K2 puede prepararse tratando el compuesto K1 con TsCl/N-metilmorfolina de temperatura ambiente a 100 ºC durante 30 min a 8 h. El compuesto K2 se trata con 2,4-dimetoxibencilamina en presencia de una base, tal como $NaHCO_3$, Na_2CO_3, fosfato de sodio (mono, di, o tribásico), o K_2CO_3 y en un disolvente, tal como IPA y se calienta en un microondas durante 1- 24 h a 75 - 150 ºC para dar compuestos de estructura K3. El compuesto K3 se trata con un ácido, tal como TFA o HCl en un disolvente, tal como DCM o dioxano durante 1 - 18 h a 25 - 100 ºC para dar compuestos de estructura K4. Los compuestos de estructura K4 se calientan con compuestos de estructura K5 en presencia de KI y una base, tal como hidrogenofosfato sódico y en un disolvente, tal como DMA o DME durante 1 - 24 h a 50 - 120 ºC para proporcionar los compuestos de estructura K6. El compuesto K6 se trata con el ácido borónico o éster borónico adecuado en presencia de un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base, tal como Cs_2CO_3 (ac.) o K_2CO_3 (ac.) en un disolvente, tal como dioxano, THF, o DME durante 15 min - 8 h a 50 - 120 ºC para dar compuestos de estructura K7.

Esquema L



El compuesto L1 se trata con el compuesto L2 y una base (por ejemplo, K_2HPO_4) en un disolvente polar (por ejemplo, DMA, DMF o DMSO) y se calienta a 65 - 85 ºC para proporcionar el compuesto L3. El compuesto L3 se hizo reaccionar con el compuesto L4 y una base (por ejemplo, K_2CO_3) en un disolvente polar (por ejemplo, DMA, DMF o DMSO) a 130 - 160 ºC y de presión atmosférica a 0,86 MPa (125 psi) de N_2 para proporcionar el compuesto L5.

Los componentes quirales pueden separarse y purificarse usando cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden purificarse componentes quirales usando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). En una variación particular, se realizan análisis de SFC/EM quiral analítica usando un sistema SFC de Berger Analytical (AutoChem, Newark, DE) que consiste en un módulo de control de fluidos de bomba dual Berger SFC con una bomba de fluidos supercríticos Berger FCM 1100/1200 y una

bomba de fluido modificado FCM 1200, un horno Berger TCM 2000, y un automuestreador Alcott 718. El sistema integrado puede controlarse mediante software BI-SFC Chemstation versión 3.4. La detección puede conseguirse con un detector Waters ZQ 2000 operado en modo positivo con una interfase de IEN y un intervalo de exploración de 200-800 Da con 0,5 segundos por exploración. Pueden realizarse separaciones cromatográficas en una columna ChiralPak AD-H, ChiralPak AS-H, ChiralCel OD-H o ChiralCel OJ-H (5 µ, 4,6 x 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) con metanol del 10 al 40 % como modificador y con o sin acetato de amonio (10 mM). Puede utilizarse cualquiera de una diversidad de caudales incluyendo, por ejemplo, 1,5 o 3,5 ml/min con una presión de entrada establecida a 10 MPa (100 bar). Además, puede usarse una diversidad de condiciones de inyección de la muestra incluyendo, por ejemplo, inyecciones de muestra de 5 o 10 µl en metanol a una concentración de 0,1 mg/ml.

En otra variación, se realizan separaciones quirales preparativas usando un sistema de purificación de SFC Berger MultiGram II. Por ejemplo, pueden cargarse muestras en una columna ChiralPak AD (21 x 250 mm, 10 µ). En variaciones particulares, el caudal para la separación puede ser 70 ml/min, el volumen de inyección hasta 2 ml, y la presión de entrada establecida a 13 MPa (130 bar). Pueden aplicarse inyecciones apiladas para aumentar la eficacia.

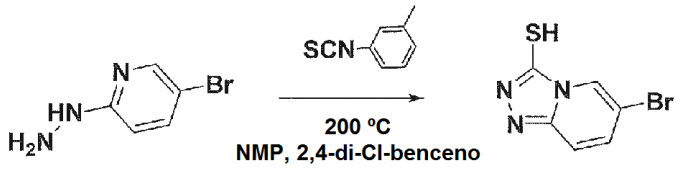
En cada uno de los esquemas o procedimientos de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse entre los diversos sustituyentes señalados por otra parte en el presente documento.

En el presente documento se exponen descripciones de las síntesis de compuestos particulares de acuerdo con la presente invención basadas en los esquemas de reacción anteriores.

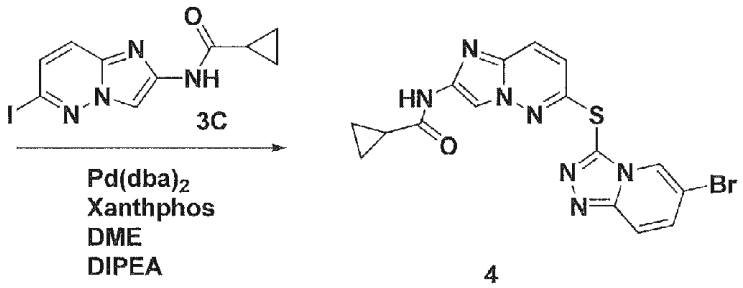
Ejemplos de inhibidores de cMET

La presente invención se ilustrará adicionalmente, pero sin limitación, mediante los siguientes ejemplos que describen la síntesis de compuestos particulares de acuerdo con la invención.

Compuesto de referencia 4: N-(6-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



4A



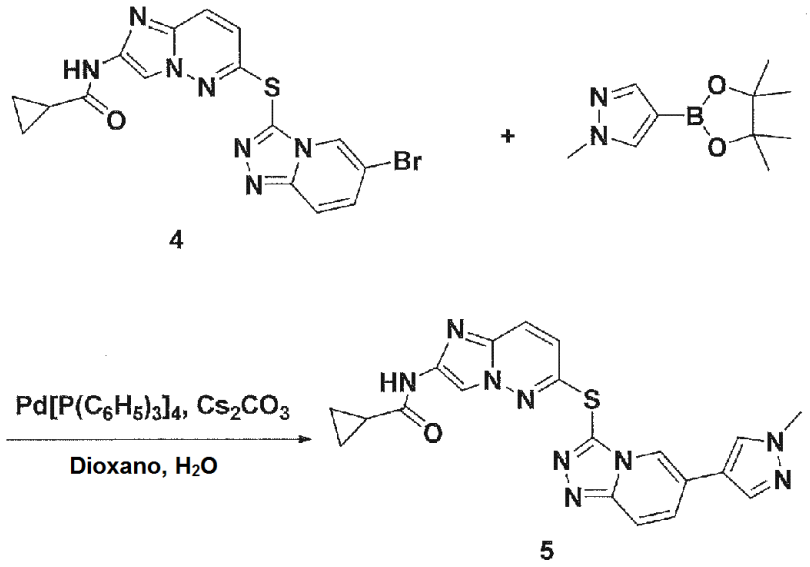
4

6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-tiol (4A): A la solución suspendida de 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (1,85 g, 10 mmol) en una mezcla de 1,4-diclorobenceno y NMP (5:1, 10 ml) se añadió isotiocianato-3-metilbenceno (1,5 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 min, 70 ºC durante 15 min, y después se calentó en condiciones de microondas a 200 ºC durante 1,5 h. La mezcla se vertió en éter (20 ml). El sólido se filtró y después se lavó con éter para dar el producto del título.

N-(6-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (4): En un tubo cerrado herméticamente lleno de N-(6-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,3 mmol), el compuesto 4A, $Pd(dba)_2$ (3 %/mol), xanthphos (5 %/mol) y DIPEA (1,5 mmol) se añadió DME (2 ml). Después de desgasificar al vacío, la mezcla se calentó en condiciones de microondas a 125 ºC durante 30 min. La mezcla se purificó mediante CLEM para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ ppm 8,5 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,8 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,7 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 9,6

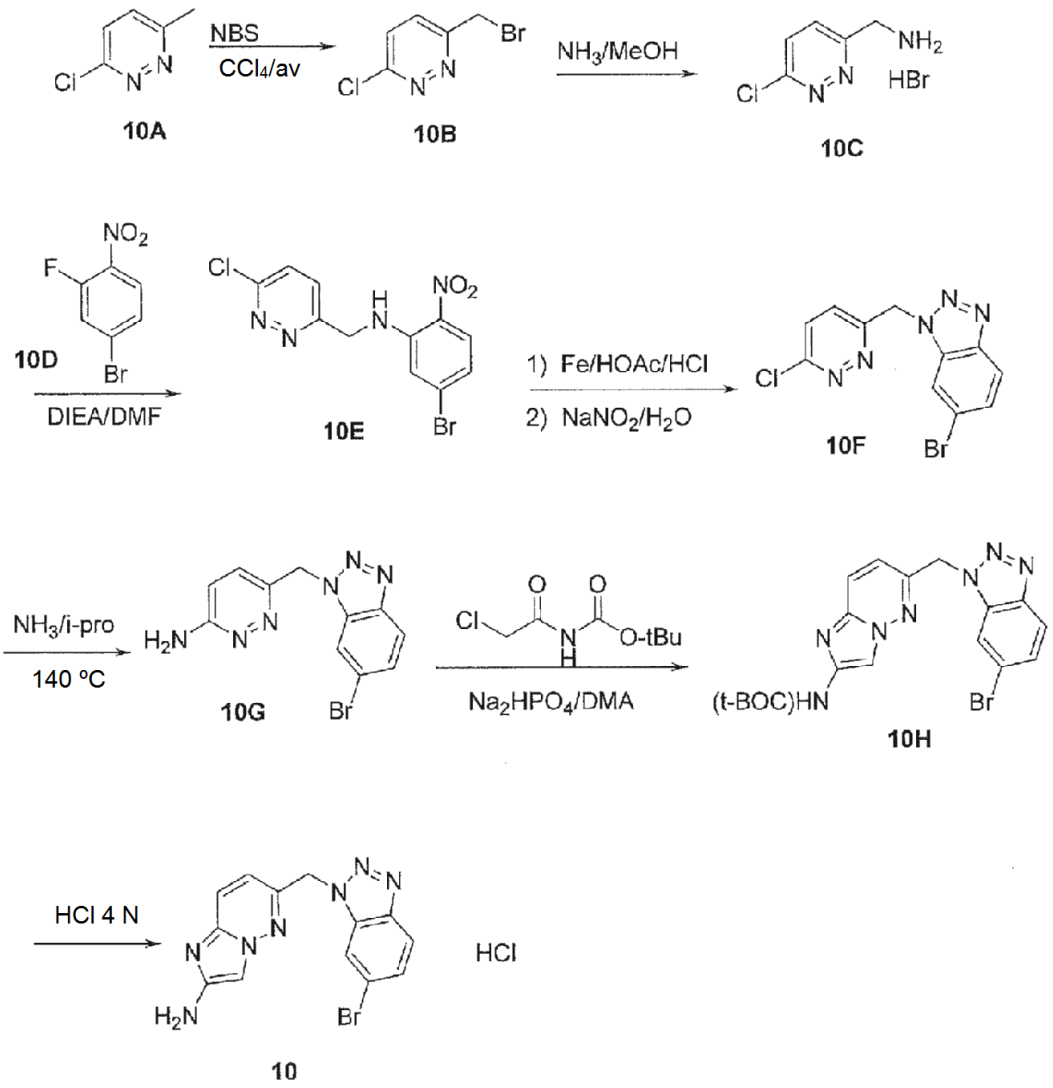
Hz, 1H), 7,1 (d, *J* = 9,36 Hz, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,05 (m, 2 H), 0,90 (m, 2H). IEN-EM: m/z 430,2 $(M+H)^+$.

Compuesto 5: N-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



Una mezcla del Compuesto de Referencia 4 (15 mg, 0,35 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11 mg, 0,52 mmol), Cs_2CO_3 (350 mg, y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (es decir, $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$) (1 %/mol) en dioxano-H_2O (20:1, 1,5 ml) se calentó en condiciones de microondas a 140 ºC durante 30 min. La mezcla se purificó por CLEM para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD 10:1) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 9,4 y 1,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,06 (m, 2 H), 0,90 (m, 2H). IEN-EM: m/z 432,2 $(M+H)^+$.

Compuesto de referencia 10: Clorhidrato de 6-(6-bromo-benzotriazol-1-ilmetil)-imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilamina



3-Bromometil-6-cloro-piridazina (10B): Una solución de 3-cloro-6-metil-piridazina 10A (5,12 g, 40 mmol) y NBS (8,90 g, 50 mmol) en CCl_4 (300 ml) se sometió a reflujo a la luz (200 w) durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo sólido se lavó concienzudamente con Cl_4C y se filtró. El filtrado se combinó, se concentró a un pequeño volumen y se cargó en una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con hexano al 50 %/acetato de etilo para dar 2,2 g del producto deseado (10B) que se secó al vacío y se usó inmediatamente en la siguiente etapa. IEN-EM: m/z 206,9 $(M+H)^+$.

Bromhidrato de C-(6-cloro-piridazin-3-il)-metilamina (10C): Una solución del compuesto 10B (2,08 g, 10 mmol) en metanol (50 ml) se añadió en una solución presaturada de amoniaco/metanol (200 ml) a 0 ºC. La solución de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de metanol se concentró y se secó al vacío para dar 2,2 g de producto en bruto (10C) en forma de la sal bromhidrato, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. IEN-EM: m/z 144,1 $(M+H)^+$.

(5-Bromo-2-nitro-fenil)-(6-cloro-piridazin-3-ilmetil)-amina (10E): Una solución del compuesto 10C (1,00 g, 4,46 mmol) y 4-bromo-2-fluoro-1-nitro-benceno (10D) (0,97 g, 4,40 mmol) en DMF (50 ml) con DIEA (1,30 g, 10 mmol) se agitó a 65 ºC durante dos horas. La reacción se vertió en hielo/agua y el precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó co nagua y se secó al vacío sobre P_2O_5 durante una noche para dar 1,5 g del producto deseado (10E). IEN-EM: m/z 342,9 $(M+H)^+$.

6-Bromo-1-(6-cloro-piridazin-3-ilmetil)-1H-benzotriazol (10F): A una solución del compuesto 10E (1,40 g, 4,08 mmol) en HOAc/HCl (50/5 ml) se añadió polvo de hierro (2,2 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 30 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Una solución de $NaNO_2$ (0,35 g, 5 mmol) en agua (2 ml) se añadió después gota a gota en la solución de ácido anterior a 0 ºC. La solución de reacción se agitó

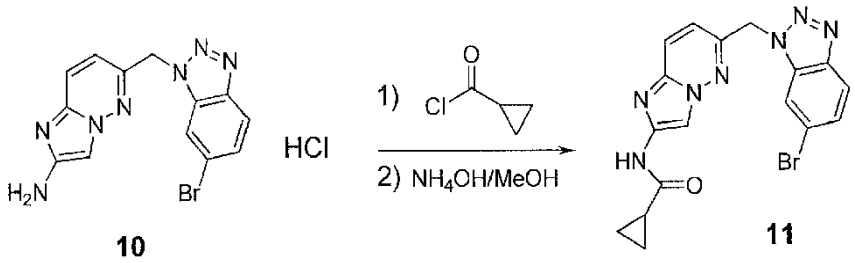
durante una hora y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se sometió a ultrasonidos en una solución de acetato de etilo/$NaHCO_3$ y el precipitado se retiró por filtración y se enjuagó concienzudamente con acetato de etilo. La solución orgánica se separó y se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 1,2 g del producto deseado (10F). IEN-EM: m/z 323,9 $(M+H)^+$.

6-(6-Bromo-benzotriazol-1-ilmetil)-piridazin-3-ilamina (10G): En una suspensión del compuesto 10F (1,2 g, 3,7 mmol) en isopropanol (15 ml) en un tubo a presión de acero inoxidable, se burbujeó a través un gas de amonio a -78 ºC durante 5 minutos. El tubo a presión se cerró herméticamente y se calentó en un baño de aceite a 140 ºC durante tres días. Después, la solución de reacción se enfrió de nuevo, se transfirió a un frasco redondo, se concentró y se secó al vacío para dar 1,3 g de producto en bruto (10G), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. IEN-EM: m/z 305,1 $(M+H)^+$.

Éster terc-butílico del ácido [6-(6-bromo-benzotriazol-1-ilmetil)-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-carbámico (10H): Una mezcla de compuesto 10G (1,0 g, 3,28 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (2-cloro-acetil)-carbámico (1,0 g, 5,0 mmol) y Na_2HPO_4 (1,4 g, 10 mmol) en DMA (50 ml) se agitó a 135 ºC durante cuatro horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se sometió a ultrasonidos en acetato de etilo/agua, y el precipitado se retiró por filtración. Se separó una solución de acetato de etilo y se concentró y se cargó en gel de sílice. La columna de sílice se eluyó con hexano/acetato de etilo (1/2) para dar 0,45 g del producto deseado (10H). IEN-EM: m/z 444,1 $(M+H)^+$.

Clorhidrato de 6-(6-bromo-benzotriazol-1-ilmetil)-imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilamina (10): Una solución del compuesto 10H (0,44 g, 1,0 mmol) en HCl 4 N/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, se concentró y se secó al vacío para dar 0,3 g del Producto de referencia (10) en forma de una sal clorhidrato. IEN-EM: m/z 344,1 $(M+H)^+$.

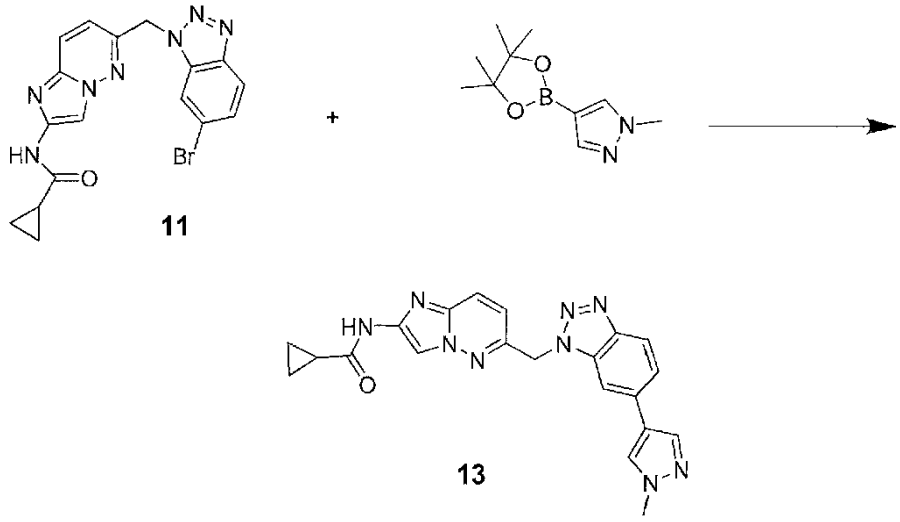
Compuesto de referencia 11: [6-(6-Bromo-benzotriazol-1-ilmetil)-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



10 11

A una solución del Compuesto de referencia 10 (0,34 g, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se añadió DIEA (0,31 g, 3 mmol), seguido de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,23 g, 2,2 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentró. El residuo se redisolvió en metanol (10 ml) y se añadió hidróxido de amonio (0,5 ml). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico al 5 % y después $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar 0,25 g del Producto de referencia deseado (11). IEN-EM: m/z 412,1 $(M+H)^+$.

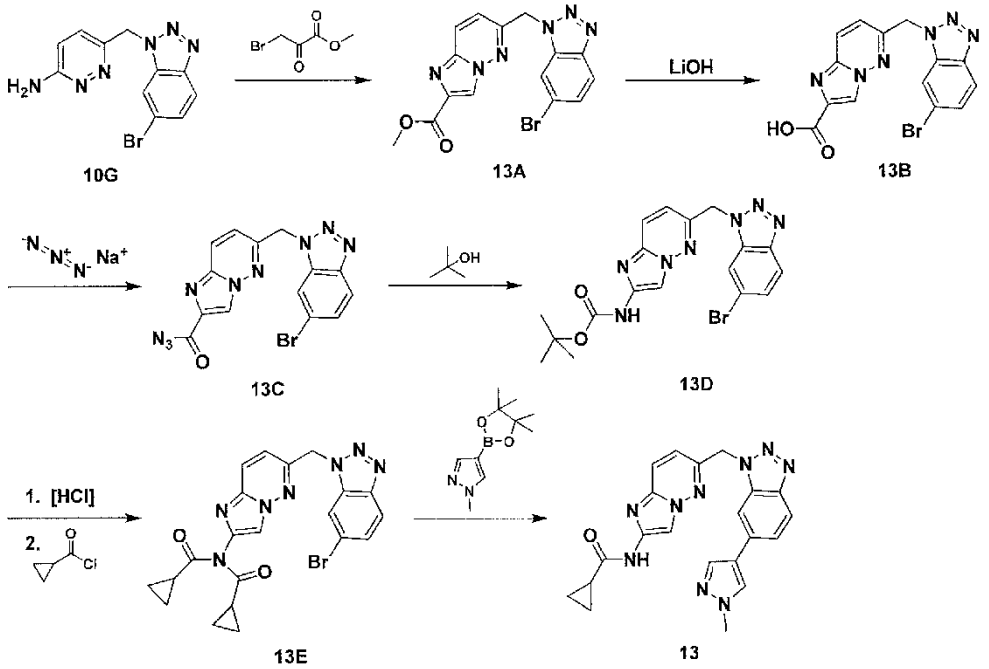
Compuesto 13 - Método A: {6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-benzotriazol-1-ilmetil]-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



11 13

Una mezcla del Compuesto de Referencia 11 (20 mg, 0,05 mmol), pinacol éster del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (20 mg, 0,1 mmol) y una cantidad catalítica de $Pd(dppf)Cl_2$ en una solución de dioxano saturado con $NaHCO_3/H_2O$ (2/1) (0,5 ml) se calentó usando un horno microondas a 120 ºC durante 30 minutos. Después de purificación por CLEM preparativa, se obtuvieron 11 mg del producto deseado en forma de la sal de TFA. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ ppm 11,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 0,80 (m, 4H). IEN-EM: m/z 414,2 $(M+H)^+$.

Compuesto 13 - Método B: {6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-benzotriazol-1-ilmetil]-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



6-((6-Bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo: Una mezcla de 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridazin-3-amina 10G (4,8 g, 15,73 mmol), 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (4,60 g, 23,60 mmol) y $NaHCO_3$ (4,0 g) en dioxano se calentó a 60 ºC durante 1 h. Se añadió más cantidad de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (1,5 g, 7,87 mmol, 0,5 equiv.) y se agitó a 60 ºC durante una hora más. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con dioxano. Se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (2,71 g, 15,73 mmol) al filtrado, y la reacción se calentó a 75 ºC durante 2 h. La reacción se evaporó a sequedad mediante evaporación rotatoria y el residuo resultante se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, seguido de NaOH 0,1 N (3 x 150 ml). La solución se secó con $MgSO_4$, se filtró, se concentró a sequedad y se purificó por MPLC (MeOH al 10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título, 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo 13A (4,7 g, 11,6 mmol, 50 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H) 4,30 (c, *J* = 7,07 Hz, 2H) 6,26 (s, 2H) 7,33 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 7,59 (dd, *J* = 8,72, 1,64 Hz, 1H) 8,08 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H) 8,23 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 8,31 (d, *J* = 1,26 Hz, 1H) 8,77 (s, 1H). EM: m/z 401,2 $(M+H)^+$.

Ácido 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico: A una solución de 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de etilo 13A (5 g, 12,46 mmol) en H_2O al 10 %/MeOH (200 ml), se añadió LiOH (0,597 g, 24,92 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró para retirar el MeOH. Se añadió H_2O (100 ml) y el pH se ajustó a 4 con HCl concentrado. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se enjuagó con agua, seguido de EtOAc, y se secó al vacío sobre P_2O_5 para proporcionar el compuesto del título, ácido 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico 13B (3,6 g 9,65 mmol, 77 %). El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar 0,6 g adicionales de producto. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,24 (s, 2H) 7,24 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,58 (dd, *J* = 8,84, 1,77 Hz, 1H) 8,04 - 8,14 (m, 2H) 8,32 (d, *J* = 1,01 Hz, 1H) 8,47 (s, 1H). EM: m/z 373,2 $(M+H)^+$.

6-((6-Bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil azida: A una solución agitada de ácido 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico 13B (3,6 g, 9,65 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,48 g, 57,9 mmol) y azida sódica (6,27 g, 96 mmol) en DMF anhidra (60 ml), se añadió en porciones PyBOP (6,02 g, 11,58 mmol) a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se agitó durante 30 min más y después se vertió en una mezcla de EtOAc/H_2O (100/300 ml) y se agitó bien. El precipitado resultante se filtró, se enjuagó con H_2O, seguido de EtOAc, y se secó al vacío sobre P_2O_5 durante 18 h para

proporcionar el compuesto del título, 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil azida 13C (2,1 g, 5,28 mmol, 55 %). La solución de EtOAc se lavó con ácido cítrico al 5 % (2 x100 ml), $NaHCO_3$, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad para dar más cantidad de producto en bruto (1,6 g de 80 % de material puro). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,28 (s, 2H) 7,37 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 7,59 (dd, *J* = 8,84, 1,77 Hz, 1H) 8,09 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H) 8,26 (d, *J* = 10,10 Hz, 1H) 8,32 (d, *J* = 1,26 Hz, 1H) 8,92 (s, 1H). EM: m/z 398,2 $(M+H)^+$.

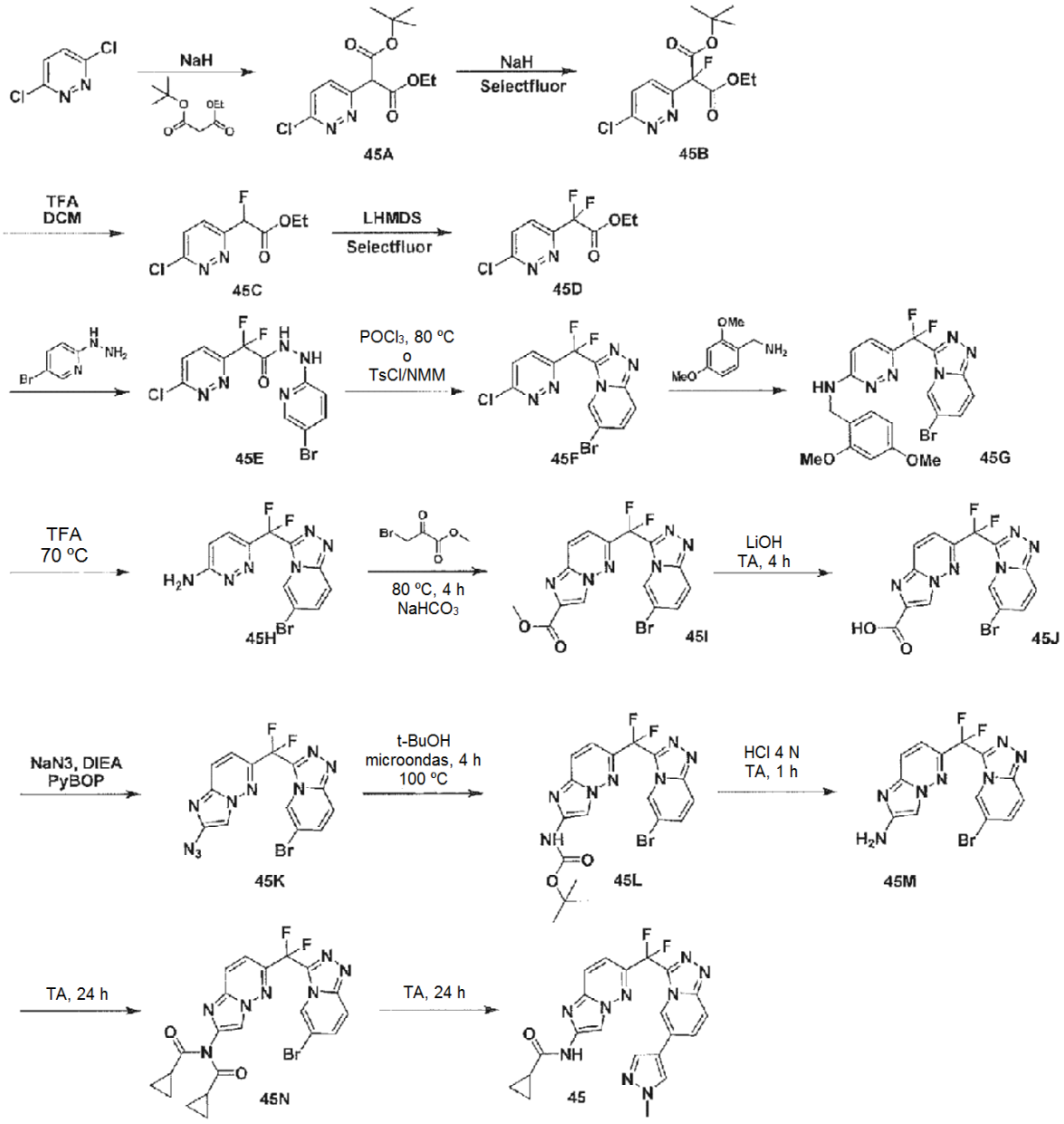
6-((6-Bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo: Una suspensión de 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil azida 13C (1 g, 2,51 mmol) en 2-metilpropan-2-ol (50 ml, 753 mmol) se calentó a 100 ºC en un microondas durante 3 h. La reacción se repitió una vez. Las reacciones se combinaron y el disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se suspendió en EtOAc/H_2O y se sometió a ultrasonidos. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se enjuagó con H_2O, seguido de EtOAc, y se secó al vacío sobre P_2O_5 para proporcionar el compuesto del título, 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo 13D (1,7 g, 3,83 mmol, 77 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (s, 9H) 6,18 (s, 2H) 7,13 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,58 (dd, *J* = 8,72, 1,64 Hz, 1H) 7,94 (d, *J* = 9,85 Hz, 2H) 8,07 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H) 8,31 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H) 10,24 (a, 1H). EM: m/z 444,2 $(M+H)^+$.

N-(6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(ciclopropanocarbonil)ciclopropanocarboxamida: Una mezcla de 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo 13D (1,7 g, 3,83 mmol) en HCl 4 N/dioxano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria, y el residuo resultante se secó al vacío durante 18 h para producir la 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina en forma de una sal de HCl. Este material se usó sin purificación adicional. A una solución de HCl de 6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina (1,8 g, 5,23 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,70 g, 20,92 mmol), seguido de cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,640 g, 15,69 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la reacción se lavó con una solución al 5 % de ácido cítrico, seguido de $NaHCO_3$ saturado, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por MPLC (MeOH al 5 %/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título, N-(6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(ciclopropanocarbonil)ciclopropanocarboxamida 13E (2,0 g, 4,1 mmol, 80 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 0,86 (m, 8H) 1,93 (m, 2H) 6,19 (s, 2H) 7,16 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,51 - 7,64 (m, 1H) 7,99 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 8,01 - 8,10 (m, 1H) 8,13 (s, 1H) 8,31 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H). EM: m/z 480,2 $(M+H)^+$.

N-(6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida: Una mezcla de N-(6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(ciclopropanocarbonil)ciclopropanocarboxamida 13E (0,7 g, 1,457 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,303 g, 1,457 mmol) y $PdCl_2$(dppf)- CH_2Cl_2 (0,06 g, 0,075 mmol) en Na_2CO_3 (2 N, 6 ml)/dioxano (12 ml) se calentó en un microondas a 110 ºC durante 45 min. La reacción se filtró y se enjuagó con EtOAc. La reacción se repitió dos veces. Las soluciones orgánicas se combinaron y se lavaron con ácido cítrico al 5 %, seguido de $NaHCO_3$, se secaron con $MgSO_4$, y se filtraron. Se añadió MeOH a la solución de EtOAc para dar MeOH al 5 % (v/v), y la solución resultante se filtró a través de una columna de lecho corto de sílice y se enjuagó concienzudamente con MeOH al 5 %/EtOAc. Se añadió carbón activado (1 g) al eluyente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria. El material resultante se suspendió en EtOAc (50 ml) y se sometió a ultrasonidos. El sólido resultante se enjuagó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título, N-(6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida 13 (820 mg, 1,98 mmol, 45 %). El filtrado se concentró y se reconstituyó en MeOH al 10 %/EtOAc, se cargó en una columna de lecho corto de sílice y se eluyó con MeOH al 10 %/AE para proporcionar más cantidad de producto (190 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 - 0,86 (m, 4H) 1,88 - 1,97 (m, 1H) 3,88 (s, 3H) 6,15 (s, 2H) 7,12 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,66 (dd, *J* = 8,72, 1,39 Hz, 1H) 7,93 - 8,01 (m, 2H) 8,04 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H) 8,10 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 8,26 (s, 1H) 11,18 (s, 1H). EM: m/z 414,2 $(M+H)^+$. PF 250,2 - 251,6 ºC.

Compuesto 45: N-(6-(Difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida

Método A



3-Etil2-(6-cloropiridazin-3-il)malonato de 1-*terc*-butilo: Se añadió gota a gota etil malonato de *terc*-butilo (41,3 ml, 211 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (19,33 g, 483 mmol) en dioxano (1000 ml) a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, se añadió en porciones 3,6-dicloropiridazina (30 g, 201 mmol) a 25 ºC. La reacción se agitó a reflujo durante 2 h y el disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (400 ml), y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (400 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria. Esta reacción se repitió. Los residuos en bruto combinados de ambos lotes se purificaron mediante MPLC (Hex:EtOAc, 8:2) para proporcionar el compuesto del título, 3-etil 2-(6-cloropiridazin-3-il)malonato de 1-*terc*-butilo (86,5 g, 288 mmol, 71,3 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 - 1,23 (m, 3H) 1,36 - 1,52 (m, 9H) 4,20 (m, *J* = 10,71, 7,22, 7,22, 3,85, 3,85 Hz, 2H) 5,29 (s, 1H) 7,85 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H) 7,99 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H). IEN-EM: m/z 301,2 $(M+H)^+$.

3-Etil 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fluoromalonato de 1-terc-butilo: A una solución de 3-etil 2-(6-cloropiridazin-3-il)malonato de 1-*terc*-butilo 45A (86,5 g, 288 mmol) en THF (2400 ml) se añadió NaH (12,65 g, 316 mmol). La

reacción se agitó a 0 ºC durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución turbia de Selectfluor (112 g, 316 mmol) en DMF (seca, 800 ml) a 0 ºC y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (250 ml) y se redujo en volumen a aproximadamente 1500 ml. A esta mezcla, se añadieron Et_2O (300 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 300 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ (3 x 150 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a sequedad mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante MPLC (Hex:EtOAc, 8:2) para proporcionar 3-etil 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fluoromalonato de 1-*terc*-butilo 45B (70,2 g, 220 mmol, 77 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (t, *J* = 7,20 Hz, 3H) 1,46 (s, 9H) 4,28 - 4,43 (m, 2H) 8,14 (s, 2H). IEN-EM: m/z 319,2 $(M+H)^+$.

2-(6-Cloropiridazin-3-il)-2-fluoroacetato de etilo: Una solución de 3-etil 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fluoromalonato de 1-terc-butilo 45B (60,2 g, 189 mmol) en 300 ml de TFA/DCM (1:1) se agitó a 25 ºC durante 2 h y después se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (300 ml), se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$, y después se concentró a sequedad para dar el compuesto del título, 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fluoroacetato de etilo 45C (36,6 g, 167 mmol, 89 %). El material se usó inmediatamente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (t, *J* = 7,20 Hz, 3H) 4,23 (d c, *J* = 7,12, 4,42 Hz, 2H) 6,43 - 6,62 (m, 1H) 8,00 - 8,12 (m, 2H). IEN-EM: m/z 219,0 $(M+H)^+$.

2-(6-Cloropiridazin-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo: A una solución de 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fluoroacetato de etilo (36,6 g, 167 mmol) en THF anhidro (500 ml) se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (201 ml, 201 mmol) a -78 ºC. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de Selectfluor (71,2 g, 201 mmol) en DMF (183 ml). Una vez completa la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 30 min. Después, se añadió NH_4Cl saturado (70 ml), y el THF se retiró mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con Et_2O (3 x 100 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a sequedad. El material resultante se purificó mediante MPLC (Hex:EtOAc, 8:2) para proporcionar 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo 45D (20,8 g, 88 mmol, 52,5 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H) 4,38 (c, *J* = 7,07 Hz, 2H) 8,26 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H) 8,33 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H). IEN-EM: m/z 237,1 $(M+H)^+$.

N'-(5-Bromopiridin-2-il)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2,2-difluoroacetohidrazida: A una solución de 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (10,8 g, 45,6 mmol) y 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (8,58 g, 45,6 mmol) en MeOH anhidro (100 ml) se añadió DIEA (5,90 g, 45,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria el material resultante se reconstituyó en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por MPLC (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título, N'-(5-bromopiridin-2-il)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2,2-difluoroacetohidrazida 45E (13,3 g, 35,1 mmol, rendimiento del 77 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,62 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H) 7,11 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,47 - 7,60 (m, 2H) 8,06 (d, *J* = 2,53 Hz, 1H). IEN-EM: m/z 377,9 $(M+H)^+$.

6-Bromo-3-((6-cloropiridazin-3-il)difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina: Una mezcla de N'-(5-bromopiridin-2-il)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2,2-difluoroacetohidrazida (1,0 g, 2,64 mmol) y PCl_5 (1,2 g, 8 mmol) en $POCl_3$ (40,5 g, 264 mmol) se calentó a 140 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 18 h. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria, y el residuo resultante se reconstituyó en EtOAc. La solución orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a sequedad. El material resultante se purificó mediante MPLC (Hex:EtOAc, gradiente del 50-100 %) para proporcionar el compuesto del título, 6-bromo-3-((6-cloropiridazin-3-il)difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina 45F (0,8 g, 2,21 mmol), 84 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,75 (dd, *J* = 9,85, 1,77 Hz, 1H) 8,01 (dd, *J* = 9,85, 1,01 Hz, 1H) 8,31 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H) 8,42 - 8,51 (m, 1H) 8,93 (s, 1H). IEN-EM: m/z 359,9 $(M+H)^+$.

También se preparó 6-bromo-3-((6-cloropiridazin-3-il)difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina 45F mezclando N'-(5-bromopiridin-2-il)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-2,2-difluoroacetohidrazida (1,514 g, 4 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,839 g, 4,40 mmol) en acetato de etilo (Volumen: 25 ml) y enfriando la mezcla a 10 ºC en una atmósfera de protección de nitrógeno. Se añadió 4-metilmorfolina (1,142 ml, 10,40 mmol) durante 2 minutos. La mezcla reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Se añadió más cantidad de 4-metilmorfolina (0,44 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 24 horas para reducir el nivel intermedio de cloruro de imidoílo a menos del 1 % por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (30 ml) y agua (13 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se separó. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante una columna del gel de sílice para proporcionar 1,28 g de producto (rendimiento del 89 %).

6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)-N-(2,4-dimetoxibencil)piridazin-3-amina: Una mezcla de reacción de 6-bromo-3-((6-cloropiridazin-3-il)difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,5 g, 1,387 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,696 g, 4,16 mmol) y $NaHCO_3$ (0,58 g, 7,0 mmol) en IPA (10 ml) se calentó a 140 ºC en un microondas durante 1 h. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria y el residuo resultante se reconstituyó en EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua, se separó y se pasó a través de un lecho corto de sílice para proporcionar el compuesto del título, 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)-N-(2,4-dimetoxibencil)piridazin-3-amina 45G (0,6 g, 1,22 mmol, 88 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,71 - 3,76 (s,

3H) 3,79 (s, 3H) 3,85 - 3,89 (m, 2H) 6,46 (dd, *J* = 8,34, 2,53 Hz, 1H) 6,57 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H) 6,61 - 6,66 (m, 1H) 7,08 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,14 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H) 7,81 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,99 (dd, *J* = 9,60, 1,01 Hz, 1H) 8,70 (s, 1H). IEN-EM: m/z 491,1 $(M+H)^+$.

6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)piridazin-3-amina: Una solución de 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)-N-(2,4-dimetoxibencil)piridazin-3-amina (16,5 g, 33,6 mmol) y anisol (5,45 g, 50,4 mmol) en TFA (150 ml) se agitó a 70 ºC durante 30 min. La reacción se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria y el residuo resultante se sometió a ultrasonidos en una solución de Et_2O/$NaHCO_3$ (pH = 7). El sólido resultante se recogió mediante filtración, se enjuagó con agua y después con Et_2O, y se secó al vacío sobre P_2O_5 para proporcionar el compuesto del título, 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)piridazin-3-amina 45H (11,0 g, 32,2 mmol, 96 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,14 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,71 (dd, *J* = 9,85, 1,77 Hz, 1H) 7,92 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,92 (*d*, *J* = 10,20 Hz, 1) 8,02 (*d, J* = 10,20, 1H) 8,74 (s, 1H). IEN-EM: m/z 340,9 $(M+H)^+$.

6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de metilo: Una mezcla de reacción de 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)piridazin-3-amina (11,0 g, 32,2 mmol), 3-bromo-2-oxopropanoato de metilo (11,67 g, 64,5 mmol), y $NaHCO_3$ (10,84 g) en dioxano (150 ml) se calentó a 80 ºC durante 4 h para proporcionar una mezcla de reacción de color rojo. Los sólidos se retiraron por filtración, se enjuagaron con dioxano, y los filtrados combinados se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 0,1 N hasta que dejó de persistir el color rojo. Después, la fase orgánica se separó y se concentró a sequedad. El material resultante se purificó mediante MPLC (5:95, MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título, 45I (4,0 g, 9,45 mmol, 30 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,88 (s, 3H) 7,77 (dd, *J* = 9,73, 1,64 Hz, 1H) 7,85 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 7,97 - 8,08 (m, 1H) 8,53 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 8,98 (d, *J* = 1,01 Hz, 1H) 9,02 (s, 1H). IEN-EM: m/z 423,1 $(M+H)^+$.

Ácido 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico: Una solución de 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxilato de 3-metilo (4,0 g, 9,45 mmol) y LiOH (0,340 g, 14,18 mmol) en H_2O al 10 %/MeOH (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria, y el residuo resultante se diluyó con H_2O (100 ml). La fase acuosa se ajustó a pH = 5 con HCl concentrado. El precipitado resultante se recogió, se enjuagó con agua, se enjuagó con EtOAc, y se secó al vacío sobre P_2O_5 durante 18 h para proporcionar el compuesto del título, ácido 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico 45J (3,5 g, 8,55 mmol, 90 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,76 (dd, *J* = 9,85, 1,77 Hz, 1H) 7,82 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 8,02 (d, J=9,60 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 9,85 Hz, 1H) 8,90 (s, 1H) 8,97 (s, 1H). IEN-EM: m/z 409,0 $(M+H)^+$.

6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil azida: A una solución agitada de ácido 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carboxílico (3,5 g, 8,55 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (6,63 g, 51,3 mmol) y azida sódica (5,56 g, 86 mmol) en DMF anhidra (60 ml), se añadió en porciones PyBOP (5,34 g, 10,27 mmol) a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se agitó durante 30 min más y se diluyó con EtOAc (200 ml). Después, la reacción se vertió en ácido cítrico acuoso al 10 % (200 ml), y la fase orgánica se separó y se lavó con una solución de ácido cítrico (2 x 100 ml), $NaHCO_3$ saturado (3 x 100 ml), y una solución saturada de NaCl. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc (200 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a sequedad mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se trituró en 1:1 de Et_2O/hexano, y el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío sobre P_2O_5 para proporcionar el compuesto del título, 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil azida 45K (3,2 g, 7,37 mmol, 92 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (dd, *J* = 9,85, 1,77 Hz, 1H) 7,88 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 8,00 - 8,05 (m, 1H) 8,56 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 8,98 (s, 1H) 9,14 (s, 1H). IEN-EM: m/z 434,0 $(M+H)^+$. IEN-EM: m/z 406,0 $(M+H)^+$.

6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo: Se calentó 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil azida (3,2 g, 7,37 mmol, dividida en 4 porciones) en t-butanol (10 ml) en un horno microondas a 100 ºC durante 1 h. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria, y el residuo resultante se reconstituyó en EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5 %, y después se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se pasó a través de un lecho de sílice, se enjuagó con EtOAc:MeOH (95:5) y después se concentró para dar el compuesto del título, 6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo 45L (2,8 g, 5,83 mmol, 79 %), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (s, 9H) 7,66 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,72 - 7,78 (m, 1H) 7,96 - 8,06 (m, 2H) 8,22 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 8,93 (s, 1H) 10,40 (a, 1H). IEN-EM: m/z 480,1 $(M+H)^+$.

6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina: Una solución de 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,8 g, 5,83 mmol) en HCl 4 N/dioxano (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título, 6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina 45M (2,2 g, 5,84 mmol, 92 %), en forma de sal de HCl. Este material se usó sin purificación adicional. IEN-EM: m/z 380,1 $(M+H)^+$.

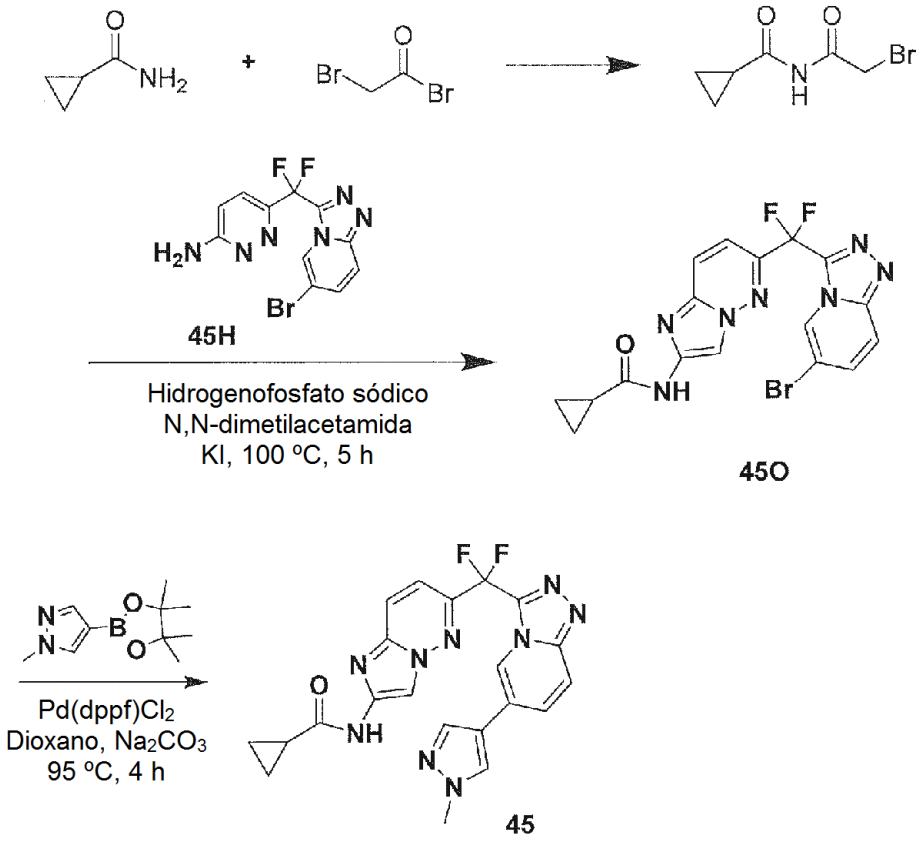
N-(6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(ciclopropanocarbonil)ciclopropanocarboxamida: A una solución de 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina (2,2 g, 5,84 mmol) y DIEA (4,53 g, 35,0 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml), se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,831 g, 17,52 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la reacción se lavó con ácido cítrico al 5 % (2 x 100 ml) y después se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 100 ml). Después, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante MPLC (95:5, DCM:MeOH) para proporcionar el compuesto del título, N-(6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(ciclopropanocarbonil)ciclopropanocarboxamida 45N (2,2 g, 4,27 mmol, 73 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 - 1,03 (m, 8H) 2,05 - 2,12 (m, 2H) 7,70 - 7,87 (m, 2H) 7,97 - 8,06 (m, 1H) 8,48 (d, J=9,60 Hz, 1H) 8,65 (s, 1H) 8,99 (s, 1H). IEN-EM: m/z 516,1 $(M+H)^+$.

N-(6-(Difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida: Una mezcla de N-(6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-N-(ciclopropanocarbonil)ciclopropanocarboxamida (0,6 g, 1,16 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,242 g, 1,162 mmol), y $PdCl_2$(dppf):CH_2Cl_2 (0,048 g, 0,058 mmol) en dioxano (10 ml)/Na_2CO_3 2 N (5 ml) se calentó en un microondas a 110 ºC durante 30 min. Esta reacción se repitió 4 veces y las mezclas de reacción se combinaron. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (500 ml) y se lavó con H_2O (3 x 200 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se suspendió en EtOAc y se sometió a ultrasonidos. El sólido resultante se recogió por filtración y se enjuagó con EtOAc. El sólido se disolvió en MeOH/CH_2Cl_2 (5:95, 300 ml) y se filtró a través de un lecho de sílice y se enjuagó con MeOH/CH_2Cl_2 (5:95). Se añadió HCl concentrado (0,5 ml) al eluyente recogido, seguido de carbón activo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas y se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó y después el residuo resultante se trituró en EtOAc. El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con EtOAc y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título, clorhidrato de N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (0,92 g, 1,78 mmol, 38 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 (d, *J* = 6,32 Hz, 4H) 1,91 - 2,01 (m, 1H) 3,87 (s, 3H) 7,70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H) 7,90 (dd, *J* = 9,60, 1,52 Hz, 1H) 7,98 - 8,11 (m, 2H) 8,19 - 8,32 (m, 2H) 8,40 (s, 1H) 8,70 (s, 1H) 11,35 (s, 1H). IEN-EM: m/z 516,1 $(M+H)^+$. PF: 195 ºC.

También se preparó clorhidrato de N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida disolviendo 0,5 g de N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida en bruto en AcOH (15 ml) a 80 ºC para formar una solución transparente. La solución se enfrió a temperatura ambiente, Se añadió silitiourea (disponible en el mercado de Silicycle; 0,25 g) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y se añadieron 6,5 ml de solución 1,7 M de HCl en MeOH a la solución de AcOH. Después se añadió lentamente EtOAc (18 ml) para inducir la cristalización. Después, la mezcla se agitó a ta durante 1 horas hasta que se formó un precipitado pesado. Se añadió más cantidad de EtOAc (30 ml) y la mezcla se agitó durante 60 min. Después, el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOAc (10 ml) y se secó al vacío a 60 ºC durante una noche.

Además, se preparó clorhidrato de N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida suspendiendo N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida en bruto (2,2 g; 4,9 mmol) en 333 ml de DCM. Se añadieron 50 ml de HCl 0,2 M en MeOH (10 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 60 minutos y se añadió Sili-Tiourea (disponible en el mercado de Silicycle; 1,12 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH 10 % en DCM (40 ml) para proporcionar un volumen total de filtrado de aproximadamente 420 ml. Se añadieron 15 ml de una solución 2 M de HCl en MeOH. La solución se concentró mediante evaporación rotatoria a 0,02 MPa (225 mbar), temperatura del baño 22 ºC, para retirar aproximadamente 325 ml de disolvente. Se comprobó la claridad de la solución para asegurar que se había minimizado la formación de sólido. Se añadieron 10 ml de una solución 2 M de HCl en MeOH. La solución se sembró con 25 mg de sal clorhidrato de N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida. Se dejó que la solución se continuara concentrando a 0,01 MPa (130 mbar) para retirar 65 ml de disolvente en presencia de un cristal de siembra. Después de que la solución se volviera turbia, la solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se enfrió a 0 ºC, se agitó durante 2 horas, y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se secaron al vacío a 60 ºC durante una noche para proporcionar 1,75 g de un sólido de color amarillo pálido.

Método B



N-(6-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (450): A ciclopropanocarboxamida (58,7 g, 690 mmol) en 1,4-dioxano (1600 ml) se añadió bromuro de 2-bromoacetilo (59,9 ml, 690 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h a 60 ºC. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó cuidadosamente con $NaHCO_3$ sat., agua y después con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener N-(2-bromoacetil)ciclopropanocarboxamida (138 g, 670 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se usó sin purificación. IEN-EM: m/z 208,0 $(M+2H)^+$.

A una mezcla de 6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)piridazin-3-amina (21,8 g, 63,9 mmol) e hidrogenofosfato de sodio (27,2 g, 192 mmol) en N,N-dimetilacetamida (250 ml) se añadieron N-(2-bromoacetil) ciclopropanocarboxamida (19,75 g, 96 mmol) y yoduro potásico (10,61 g, 63,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (1000 ml) y se lavó con una solución de salmuera (5X), se secó sobre Na_2SO_4, los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante Combiflash (MeOH del 2 al 30 % en diclorometano durante 120 min). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para obtener N-(6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (13,9 g, 31,0 mmol, rendimiento del 48,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,18 - 8,35 (m, 2H), 7,92 - 8,06 (m, 1H), 7,61 - 7,80 (m, 2H), 1,91 - 2,02 (m, 1H), 0,78 - 0,89 (m, 4H). IEN-EM: m/z 450,0 $(M+2H)^+$.

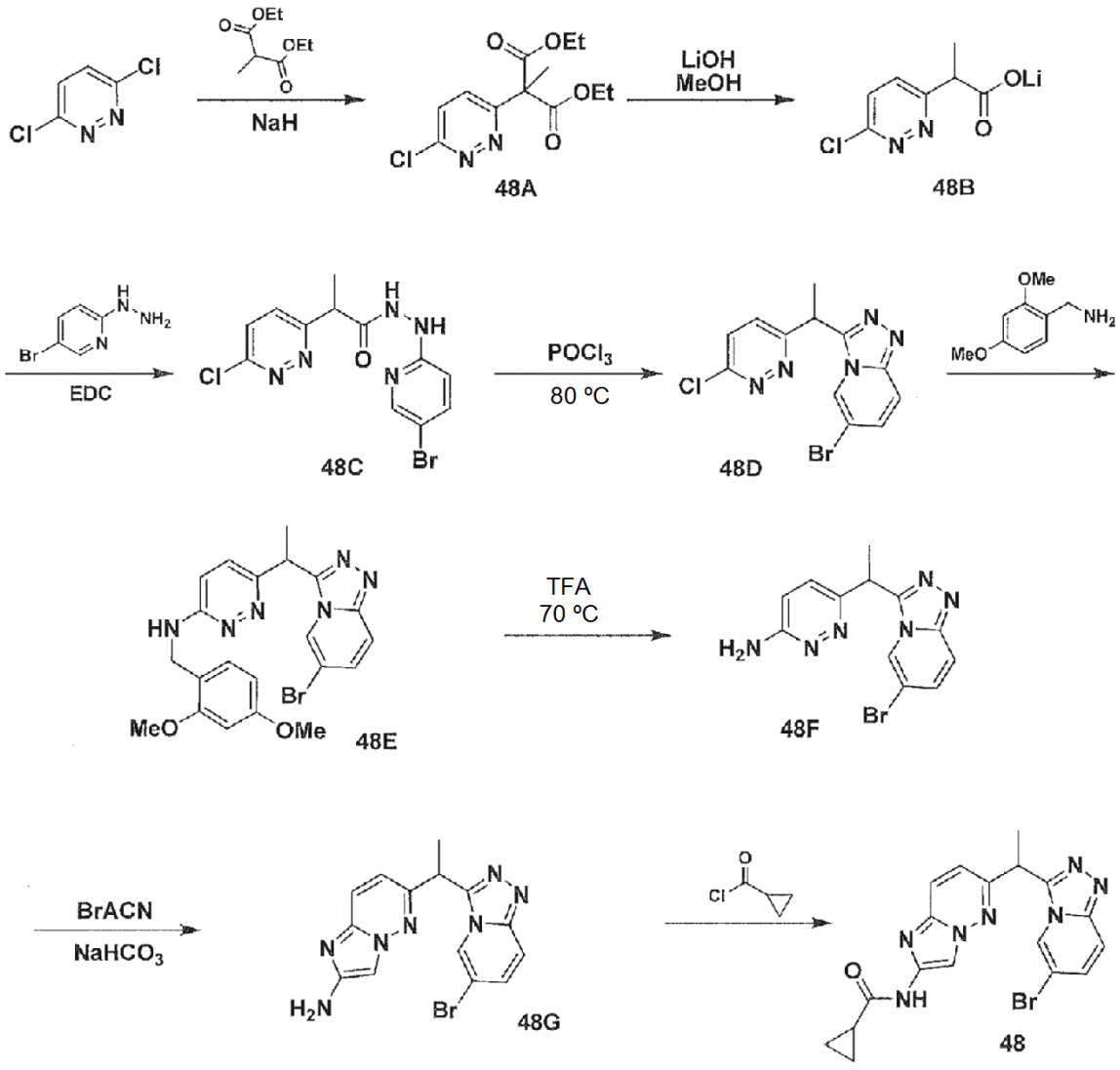
N-(6-(Difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (45): Una mezcla de N-(6-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (7,2 g, 16,06 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5,01 g, 24,10 mmol) y $PdCl_2$(dppf):CH_2Cl_2 (0,655 g, 0,803 mmol) en 1,4-dioxano:Na_2CO_3 1 M (Proporción: 2:1, Volumen: 100 ml) se calentó a 95 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria, se diluyó con EtOAc y agua. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se enjuagó con H_2O, seguido de EtOAc. El sólido de color gris se disolvió en MeOH al 20 % en cloroformo y se trató con carbón activado durante una noche, se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se enjuagó MeOH al 20 % en cloroformo hasta que no se detectó ningún compuesto por HPLC. Esta solución se pasó a través de una columna de gel de sílice. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se enjuagó con EtOAc, MeOH, seguido de EtOAc y después Et_2O, se secó al vacío para proporcionar N-(6-(difluoro(6-(1-metil-

1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (5,13 g, 11,41 mmol, rendimiento del 71,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 - 8,34 (m, 2H), 8,00 - 8,12 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 1,64, 9,47 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,88 - 2,02 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,32 Hz, 4H). IEN-EM: m/z 450,1 $(M+H)^+$. PF: 274,9 ºC.

La sal bis HCl del Compuesto 45 se preparó de la siguiente manera. Bis clorhidrato de N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida: A N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (2,100 g, 4,67 mmol) en una mezcla de MeOH y DCM (Proporción: 1:2, Volumen: 100 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (12 N, 0,973 ml, 11,68 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Los volátiles se evaporaron a sequedad y el sólido se enjuagó con EtOAc y éter, después se secó al vacío para proporcionar N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida, 2HCl (2,4 g, 4,59 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s a, 2H), 11,32 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 - 8,27 (m, 2H), 7,94 - 8,08 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 1,52, 9,60 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,84 - 1,99 (m, 1H), 0,77 (d, J = 6,32 Hz, 4H). IEN-EM: m/z 450,1 $(M+H)^+$. PF: 208 ºC.

Compuesto de referencia 48: N-(6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida

Método A



2-(6-Cloropiridazin-3-il)-2-metilmalonato de dietilo: A una mezcla de NaH (13,42 g, 336 mmol) en dioxano (800 ml) se añadió gota a gota 2-metilmalonato de dietilo (42,9 ml, 252 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, se añadió en porciones 3,6-dicloropiridazina (25 g, 168 mmol) a 25 ºC. Después, la reacción se agitó a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria y el residuo resultante se disolvió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (100 ml), seguido de ácido cítrico al 5 %. Después, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante MPLC (Hex:EtOAc, 3:1) para proporcionar el compuesto del título, 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-metilmalonato de dietilo 48A (12 g, rendimiento del 25 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (s, 6H) 1,81 (s, 3H) 4,21 (dd, *J* = 7,07, 2,27 Hz, 4H) 8,00 (s, 2H). IEN-EM: m/z 287,1 $(M+H)^+$.

2-(6-Cloropiridazin-3-il)propanoato de litio: Una solución de 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-metilmalonato de dietilo (19,8 g, 69,1 mmol) y LiOH (3,31 g, 138 mmol) en MeOH:Agua (3:1, 200 ml) se agitó a 25 ºC durante 3 h. Se retiró MeOH de la mezcla de reacción mediante evaporación rotatoria, y el residuo resultante se reconstituyó en H_2O (300 ml). La mezcla acuosa se lavó con Et_2O (3 x 100 ml) y después se liofilizó a sequedad para proporcionar 2-(6-cloropiridazin-3-il)propanoato de litio 48B con rendimiento cuantitativo. Esta material se usó sin tratamiento adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (3H, d, *J* = 7,33 Hz) 3,63 (1H, c, *J* = 7,24 Hz) 7,71 (2H, s). IEN-EM: m/z 187,0 $(M+H)^+$.

N'-(5-Bromopiridin-2-il)-2-(6-cloropiridazin-3-il)propanohidrazida: Una mezcla de 2-(6-cloropiridazin-3-il)propanoato de litio (7,2 g, 37,4 mmol), 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (7,03 g, 37,4 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (5,05 g, 37,4 mmol), y clorhidrato de *N*1-((etilimino)metilen)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (7,89 g, 41,1 mmol) en DMF (Volumen: 320 ml) se agitó durante 4 h a 25 ºC. La reacción se vertió en H_2O (2 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por MPLC, $CHCl_3$:MeOH (9:1), para proporcionar el compuesto del título, N'-(5-bromopiridin-2-il)-2-(6-cloropiridazin-3-il)propanohidrazida 48C (5,5 g, 15,42 mmol, rendimiento del 41,2 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 (d, *J* = 7,33 Hz, 3H) 4,17 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H) 6,52 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H) 7,67 (dd, *J* = 8,84, 2,53 Hz, 1H) 7,87 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H) 7,94 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H) 8,11 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H) 8,66 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H) 10,20 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H). IEN-EM: m/z 356,1 $(M+H)^+$.

6-Bromo-3-(1-(6-cloropiridazin-3-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina: Una solución de N'-(5-bromopiridin-2-il)-2-(6-cloropiridazin-3-il)propanohidrazida (5,0 g, 14,02 mmol) y tricloruro de fosforilo (100 ml, 1073 mmol) se agitó a 90 ºC durante 5 h. La reacción se enfrió, se separó a sequedad, y el material resultante se reconstituyó en una mezcla de EtOAc y $NaHCO_3$ saturado (400 ml, 1:1)). La fase orgánica se aisló, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (1 x 100 ml), y se secó sobre $MgSO_4$. La fase orgánica se retiró mediante evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título, 6-bromo-3-(1-(6-cloropiridazin-3-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina 48D (2,2 g, 6,50 mmol, rendimiento del 46,3 %). Este material se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,86 (d, *J* = 7,07 Hz, 3H) 5,27 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H) 7,49 (dd, *J* = 9,60, 1,77 Hz, 1H) 7,78 (dd, *J* = 9,85, 1,01 Hz, 1H) 7,94 (s, 2H) 8,79 (s, 1H). IEN-EM: m/z 339,1 $(M+H)^+$.

N-(2,4-dimetoxibencil)-6-(1-(6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)piridazin-3-amina: Una mezcla de 6-bromo-3-(1-(6-cloropiridazin-3-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (650 mg, 1,920 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,577 ml, 3,84 mmol), y $NaHCO_3$ (645 mg, 7,68 mmol) en IPA (10,0 ml) se calentó en un microondas a alta absorbancia durante 18 h a 140 ºC. La reacción se concentró a temperatura ambiente, se separó a sequedad mediante evaporación rotatoria, y se reconstituyó en EtOAc (25 ml). Los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se redujo a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante MPLC (DCM:MeOH, 98:2) para proporcionar el compuesto del título, 6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-N-(2,4-dimetoxibencil)piridazin-3-amina 48E (750 mg, 1,598 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,77 (d, *J* = 7,07 Hz, 3H) 3,72 (s, 3H) 4,37 (d, *J* = 5,81 Hz, 2H) 4,95 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H) 6,44 (dd, *J* = 8,34, 2,53 Hz, 1H) 6,54 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H) 6,85 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,03 (s, 1H) 7,12 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H) 7,29 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,45 (dd, *J* = 9,73, 1,64 Hz, 1H) 7,69 - 7,79 (m, 1H) 8,59 (s, 1H). IEN-EM: m/z 469,2 $(M+H)^+$.

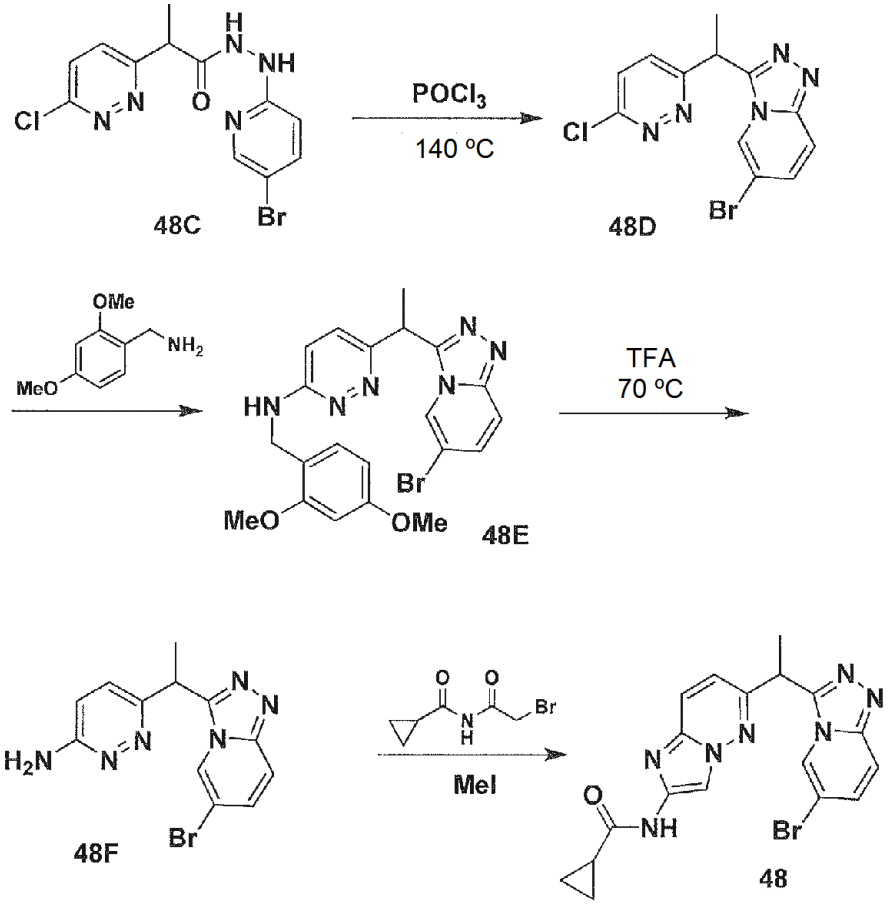
6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)piridazin-3-amina: Una mezcla de 6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-N-(2,4-dimetoxibencil)piridazin-3-amina (750 mg, 1,598 mmol), anisol (0,349 ml, 3,20 mmol), y TFA (1,0 ml, 12,98 mmol) en DCM (5,0 ml) se calentó en un microondas con alta absorbancia durante 2 h a 75 ºC. La reacción se separó a sequedad mediante evaporación rotatoria, y el aceite resultante se trató con Et_2O para producir un sólido. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título, 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)piridazin-3-amina (400 mg, 0,923 mmol, rendimiento del 57,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H de 48F (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,77 (d, *J* = 7,07 Hz, 3H) 5,05 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H) 7,44 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 7,50 (dd, *J* = 9,73, 1,64 Hz, 1H) 7,73 - 7,84 (m, 1H) 7,92 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 8,56 (s a, 2H) 8,81 (s, 1H). IEN-EM: m/z 319,1 $(M+H)^+$.

6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina: Una mezcla de 6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)piridazin-3-amina (1,0 g, 3,13 mmol), 2-bromoacetonitrilo (0,251 ml, 3,76 mmol) y $NaHCO_3$ (0,053 g) en IPA (10 ml) se calentó a 100 ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. El sólido se

retiró por filtración, se enjuagó con IPA, y se separó a sequedad mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se purificó por CLEM y se liofilizó en forma de una sal del TFA para proporcionar el compuesto del título, 6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina 48G (0,62 mg, 1,73 mmol, 55 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,85 (d, *J* = 7,07 Hz, 3H) 5,17 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H) 7,38 - 7,57 (m, 3H) 7,80 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 7,99 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H) 8,78 (s, 1H). IEN-EM: m/z 358,1 $(M+H)^+$.

N-(6-(1-(6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida: A una solución de sal de TFA de 6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-amina (250 mg, 0,52 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió DIEA (0,65 g, 5,0 mmol), seguido de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,16 g, 1,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria y el residuo resultante se reconstituyó en MeOH (10 ml). Se añadió NH_4OH (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la reacción se concentró a sequedad y el material resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó mediante MPLC (MeOH al 5 %/NH_4OH al 0,1 % /AE) para proporcionar el compuesto del título, N-(6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida 48 (0,22 g, 0,52 mmol, 100 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 - 0,87 (m, 4H) 1,83 - 1,99 (m, 4H) 5,17 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H) 7,38 - 7,57 (m, 3H) 7,80 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 7,99 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H) 8,78 (s, 1H) 11,14 (s, 1H). IEN-EM: m/z 426,2 $(M+H)^+$.

Método B



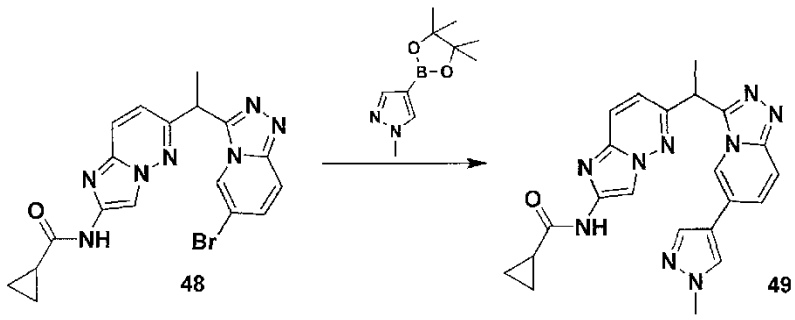
6-Bromo-3-(1-(6-cloropiridazin-3-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (48D): Una solución de N'-(5-bromopiridin-2-il)-2-(6-cloropiridazin-3-il)propanohidrazida (13 g, 36,5 mmol) en tricloruro de fosforilo (84 ml, 901 mmol) se calentó en el microondas a 140 ºC durante 15 min. La reacción se concentró mediante evaporación rotatoria y la mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla de EtOAc: bicarbonato saturado (ac.) (4:6, 1 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las soluciones de EtOAc se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo resultante se purificó por MPLC (DCM:MeOH, 97:3) para proporcionar el compuesto del título, 6-bromo-3-(1-(6-cloropiridazin-3-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (48D, 3,3 g, 26,7 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,86 (d, *J* = 7,07 Hz, 3H) 5,27 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H) 7,49 (dd, *J* = 9,60, 1,77 Hz, 1H) 7,78 (dd, *J* = 9,85, 1,01 Hz, 1H) 7,94 (s, 2H) 8,79 (s, 1H). IEN-EM: m/z 339,1 $(M+H)^+$.

6-(1-(6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)-N-(2,4-dimetoxibencil)piridazin-3-amina (48E): El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del Compuesto 48E del Método A.

6-(1-(6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)piridazin-3-amina (48F): El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del Compuesto 48E del Método A.

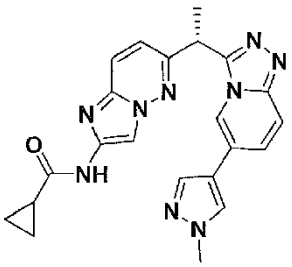
N-(6-(1-(6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (48): El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del Compuesto 450.

Compuesto 49: N-(6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



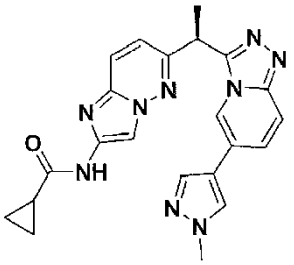
Una mezcla de N-(6-(1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridin-3-il)imidazol[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida (0,23 g, 0,54 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,16 g, 0,8 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,02 g, 0,02 mmol) en Na_2CO_3 (2 N, 1 ml)/dioxano (2 ml) se calentó en el microondas a 110 ºC durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con EtOAc y se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó por CLEM preparativa. Las fracciones recogidas se combinaron y la mezcla resultante se trató con dos gotas de HCl concentrado. La solución se liofilizó para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título, N-(6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida 49 (0,11 g, 0,25 mmol, 47 %). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (d, *J* = 6,32 Hz, 4H) 1,84 - 1,99 (m, 4H) 3,87 (s, 3H) 5,35 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H) 7,43 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 8,02 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 8,05 - 8,13 (m, 3H) 8,19 (dd, *J* = 9,60, 1,52 Hz, 1H) 8,38 (s, 1H) 9,01 (s, 1H) 11,18 (s, 1H). EM: m/z 428,2 $(M+H)^+$.

Compuesto 50: (S)-N-(6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



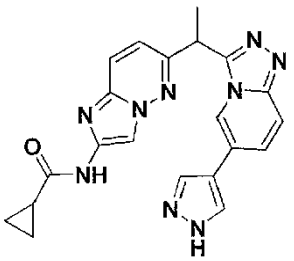
El compuesto 50 se obtuvo a partir de separación quiral del compuesto 49 en las siguientes condiciones: Se usó un sistema de SFC/UV con fases móviles de EtOH al 25 % (más NH_4OAc 10 mM) en CO_2 en una columna ChiralCel AS-H (21 x 250 mm) a un caudal de 50 ml/min con detección de UV a 220 nm. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 - 0,88 (m, 3H) 1,81 - 1,99 (m, 4H) 3,87 (s, 3H) 5,08 - 5,21 (m, 1H) 7,27 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,63 (dd, *J* = 9,60, 1,52 Hz, 1H) 7,80 (dd, *J* = 9,60, 1,01 Hz, 1H) 7,91 - 8,00 (m, 2H) 8,12 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 8,62 (s, 1H) 11,13 (s, 1H). EM: m/z 428,2 $(M+H)^+$.

Compuesto 51: (R)-N-(6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



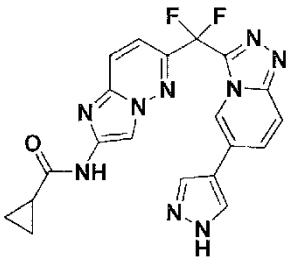
El compuesto 51 se obtuvo a partir de separación quiral del compuesto 49 en las siguientes condiciones: Se usó un sistema de SFC/UV con fases móviles de EtOH al 25 % (más NH_4OAc 10 mM) en CO_2 en una columna ChiralCel AS-H (21 x 250 mm) a un caudal de 50 ml/min con detección de UV a 220 nm. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 - 0,88 (m, 3H) 1,81 - 1,99 (m, 4H) 3,87 (s, 3H) 5,08 - 5,21 (m, 1H) 7,27 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,63 (dd, *J* = 9,60, 1,52 Hz, 1H) 7,80 (dd, *J* = 9,60, 1,01 Hz, 1H) 7,91 - 8,00 (m, 2H) 8,12 (s, 1H) 8,23 (s, 1H) 8,62 (s, 1H) 11,13 (s, 1H). EM: m/z 428,2 $(M+H)^+$.

Compuesto 64: N-(6-(1-(6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del Compuesto 49 usando ácido 1H-pirazol-4-ilborónico. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante CLEM preparativa, y el producto se aisló en forma de la sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,73 - 0,86 (m, 4H) 1,82 - 1,99 (m, 4H) 5,21 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H) 7,31 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H) 7,88 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H) 7,97 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 8,11 (s, 1H) 8,19 (s, 2H) 8,75 (s, 1H) 11,13 (s, 1H). IEN-EM: m/z 414,2 $(M+H)^+$.

Compuesto 92: N-(6-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida



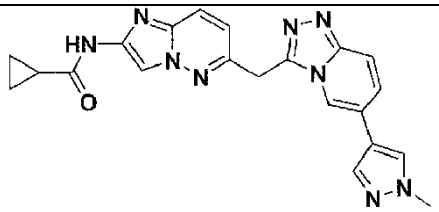
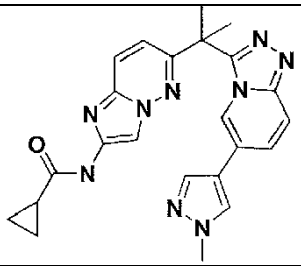
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del Compuesto 45 usando ácido 1H-pirazol-4-ilborónico. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante CLEM preparativa, y el producto se aisló en forma de la sal de TFA. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,84 (d, *J* = 6,06 Hz, 4H) 1,96 (quin, *J* = 6,19 Hz, 1H) 7,71 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 7,97 (dd, 1H) 8,03 - 8,08 (m, 1H) 8,17 - 8,43 (m, 2H) 8,25 (s, 1H) 8,28 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H) 8,75 (s, 1H) 11,35 (s, 1H).). IEN-EM: m/z 436,2 $(M+H)^+$.

Procedimiento General para La Formación de sal de HCl y Base Libre

Las formas de base libre de los compuestos ejemplares anteriores pueden prepararse purificando el material en bruto por MPLC usando Hex:EtOAc (9:1 → 4:6) o DCM:MeOH (99:1 → 9:1) como eluyente. Específicamente, se prepararon las formas de base libre de los compuestos 3, 13, 45 y 49.

Las sales de HCl de los compuestos ejemplares anteriores pueden prepararse disolviendo la sal de TFA en agua, tratando la solución con HCl concentrado, y liofilizando a sequedad. Específicamente, se prepararon las sales de HCl de los compuestos 3, 13, 45, 49 y 112.

Además de lo anterior, los esquemas de reacción anteriores y variaciones de los mismos pueden usarse para preparar los siguientes:

	
N-(6-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida	
	
N-(6-(2-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida	

Ensayos biológicos

La actividad de los compuestos como inhibidores de proteina quinasas puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o la actividad de ATPasa de la proteína quinasa activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína quinasa. La unión del inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo de inhibidor/proteína quinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Como alternativa, puede determinarse la unión del inhibidor efectuando un ensayo competitivo donde se incuban nuevos inhibidores con la proteína quinasa unida a radioligandos conocidos.

A. Determinación de la inhibición de cMET

Se determinó la propiedad inhibidora de un compuesto en relación a la catálisis de cMET mediante el uso de electroforesis capilar con cuantificación de fluorescencia de un producto peptídico fosforilado para cMET. La enzima cMET (aminoácidos 1023-1360) nominalmente a 24 µM se mantuvo a -80°C hasta su uso, en un tampón que contenía Tris-HCl 25 mM, pH 8,5, NaCl 150 mM, DTT 3 mM y glicerol al 10 %. La enzima se preparó a partir de células Sf9 usando cromatografía de afinidad de níquel del dominio de quinasa de cMET marcado con histidina N-terminal. Después de la purificación, se retiró el marcador y se concentró la enzima. La enzima final estaba parcialmente fosforilada y era parcialmente activa catalíticamente. Para activar completamente la enzima, se descongeló rápidamente cMET congelado y se activó con la adición de tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 10 mM, $MgCl_2$ 10 mM, Brij®35 al 0,01 %), ATP 1,25 mM, $MgCl_2$ 5 mM y DTT 5 mM a una concentración de cMET de 2,4 µM seguido de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente. Se prepararon soluciones de compuestos de ensayo a diversas concentraciones en DMSO y se diluyeron a una concentración final de DMSO del 2 % en cóctel de ensayo que contenía tampón de ensayo, EDTA 0,5 mM, y 2 µM del sustrato peptídico FL-2 (5-FAM-EAIYAAPFAKKK-CONH2 en donde 5-FAM = 5-carboxifluoresceína). A continuación, se añadió la enzima cMET (concentración final 1,2 nM) y se incubó el sistema a temperatura ambiente durante 20 minutos. La catálisis se inició mediante la adición de ATP (concentración final de 50 µM). Los ensayos se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas y después se inactivaron mediante la adición de EDTA. El producto peptídico fosforilado se cuantificó controlando la fluorescencia durante la electroforesis capilar con un LabChip 3000 de Caliper LifeSciences en las siguientes condiciones: presión inicial = -689 Pa (-0,1 psi), presión de exploración = -8,2 kPa (-1,2 psi), voltaje corriente abajo = -500 V, voltaje corriente arriba = -2300 V, tipo de chip = TC372. El tampón de elución fue idéntico al tampón de ensayo, salvo por la ausencia de DTT, FL-2 y ATP y la adición de reactivo de recubrimiento al 0,1 % (Caliper). En estas condiciones, el producto fosforilado eluyó a los 37 segundos y el sustrato no fosforilado a los 45 segundos. Se cuantificó la altura del pico y se usó para determinar las velocidades enzimáticas.

Se calcularon los valores de CI_{50} mediante ajuste no lineal por mínimos cuadrados de la curva de la ecuación de CI_{50} estándar con la velocidad de cMET corregida para el fondo frente a la concentración de compuesto. Como punto de

referencia para este ensayo, la estaurosporina mostró una CI_{50} de ~150 nM. Los valores de CI_{50} para los compuestos seleccionados de la invención frente a cMET se proporcionan en la tabla 1.

B. Determinación de la inhibición de la viabilidad celular

Se mantuvieron las células a 37 ºC en una atmósfera humidificada que contenía CO_2 al 5 %-8 % siguiendo las instrucciones del proveedor (American Type Culture Collection (Rockville, MD)). Se determinó la inhibición de la viabilidad celular para un panel de líneas celulares tumorales (MKN45, EBC1 y A549), usando la sal soluble de tetrazolio, MTS (Promega, Madison, WI). Las células se sembraron a 2.000-7.500 células/pocillo en placas de cultivo tisular de 96 pocillos y se dejaron unirse durante aproximadamente 24 horas antes de la adición de compuestos o de vehículo de DMSO. Después de 96 horas de incubación con compuestos de ensayo, se determinó la conversión de MTS por células metabólicamente activas midiendo la DO490 con un lector de microplacas Spectamax (Molecular Devices, San Diego, CA). Las células se trataron por duplicado con los compuestos de ensayo. Los compuestos de diluyeron en serie (1:2,5) de la columna 1 a la 11 y la columna 12 contenía vehículo de DMSO. Los compuestos se diluyeron en medio de crecimiento celular y después se añadió solución de compuesto a las células. Se añadió a las células cantidades iguales de DMSO (la concentración final es del 0,5 %). Después de la corrección de fondo y la normalización frente a células tratadas con DMSO, se calcularon los valores de CE_{50} usando ajuste de curva no lineal de la viabilidad celular en función de la concentración de compuesto. Las líneas celulares MKN45 y EBC1 contienen altos niveles de fosfo-Met y son dependientes de cMET para su proliferación, mientras que la línea celular A549 se usa como control negativo.

Los valores de CE_{50} pueden calcularse mediante ajuste de curva no lineal de las concentraciones de compuesto y las intensidades de fluorescencia a la ecuación de CE_{50} convencional. Los valores de CE_{50} para los compuestos seleccionados de la invención frente a MKN45, EBB1 y A549 se proporcionan en la tabla 1.

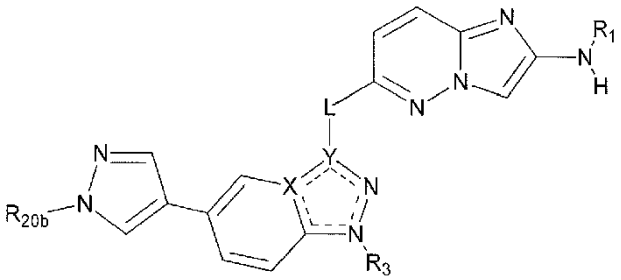
TABLA 1

Compuesto	CI_{50} de cMet, nM	CE_{50} de MKN45, nM	CE_{50} de EBC1, nM	CE_{50} de A549, nM
Referencia 4	30 - 59	100 - 249	<35	> 50000
5	<30	< 100	<35	> 50000
13 (sal de HCl)	30 - 59	100 - 249	<35	8000 - 25000
13 (sal de TFA)	30 - 59	60 - 100	<30	5000 - 8000
13 (base libre)	30 - 59	<30	<30	> 50000
45 (sal de HCl)	< 30	<30	<30	> 50000
45 (sal de TFA)	30 - 59	-	---	-
49 (sal de HCl)	< 30	30 - 59	<30	8000 - 25000
49 (sal de TFA)	30 - 59	60 - 100	60 - 100	> 50000
49 (base libre)	<30	6 - 100	<30	> 50000
50	<30	30 - 59	< 30	> 50000
51	> 100	> 100	> 100	> 50000
64	<30	100 - 249	100 - 249	> 50000
92	<30	< 30	< 30	> 50000

Será evidente para los expertos en la materia que pueden efectuarse diversas modificaciones y variaciones en los compuestos, composiciones, kits, y métodos de la presente invención sin desviarse del alcance de la invención. Por lo tanto, se pretende que la presente invención abarque las modificaciones y variaciones de la presente invención siempre que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

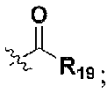
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

L se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CF_2-$ y -S-;
X se selecciona entre el grupo que consiste en C y N;
Y se selecciona entre el grupo que consiste en C y N;
R_1 tiene la fórmula



R_{19} es un ciclopropilo;
R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o R_3 está ausente cuando el nitrógeno al que está enlazado forma parte de un doble enlace;
R_{20b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y propilo; o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es $-CF_2-$.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R_{20b} es hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R_{20b} es metilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

N-(6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
{6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-benzotriazol-1-ilmetil]-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
N-(6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
(S)-N-(6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
(R)-N-(6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
N-(6-(1-(6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida; y
N-(6-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
o la sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados anteriormente.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(6-(difluoro(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)ciclopropanocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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