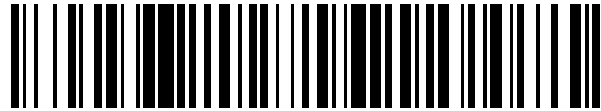


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 226**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 237/24** (2006.01)

**A61P 25/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2011 PCT/US2011/055428**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2012 WO12048259**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2011 E 11831702 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2625176**

54 Título: **Compuestos de 6-amino-piridazin-3-il-carboxamida sustituidos como moduladores de proteínas cinasas**

30 Prioridad:

**08.10.2010 US 391423 P**

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

**26.04.2017**

73 Titular/es:

**XCOVERY HOLDING COMPANY LLC (100.0%)  
505 South Flagler Drive, Suite 1330  
West Palm Beach, FL 33401, US**

72 Inventor/es:

**LIANG, CONGXIN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 610 226 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de 6-amino-piridazin-3-il-carboxamida sustituidos como moduladores de proteínas cinasas

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. 61/391.423, presentada el 8 de octubre de 2010.

Campo técnico de la invención

10 La presente invención se refiere a novedosos derivados de piridazina, sus sales, solvatos, hidratos y polimorfos de los mismos. La invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y permite el uso de tales composiciones en métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la modulación de proteínas cinasas.

Antecedentes de la invención

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

20 El proto-oncogén c-Met codifica la tirosina cinasa de receptor Met. El receptor Met es un complejo dimérico glucosilado de 190 kDa compuesto de un disulfuro de cadena alfa de 50 kDa unido a una cadena beta de 145 kDa. La cadena alfa se encuentra extracelularmente mientras que la cadena beta contiene dominios transmembranarios y citosólicos. Met se sintetiza como un precursor y se escinde proteolíticamente dando subunidades alfa y beta maduras. Muestra similitudes estructurales con semaforinas y plexinas, una familia de receptores de ligando que participa en la interacción célula-célula. El ligando para Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un miembro de la familia de los factores de dispersión y tiene alguna homología con el plasminógeno (Longati, P. et al., Curr. Drug Targets 2001, 2, 41-55); Trusolino, L. y Comoglio, P. Nature Rev. Cancer 2002, 2, 289-300].

25 Met funciona en la tumorigénesis y metástasis tumoral. La expresión de Met junto con su ligando HGF es transformante, tumorigénica y metastásica (Jeffers, M. et al., Oncogene 1996, 13, 853-856; Michieli, P. et al., Oncogene 1999, 18, 5221-5231). MET se expresa en exceso en un porcentaje significativo de cánceres humanos y se amplifica durante la transición entre tumores primarios y metástasis. Numerosos estudios han correlacionado la expresión de c-MET y/o HGF/SF con el estado de progresión de la enfermedad de diferentes tipos de cáncer (incluyendo cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovario, estómago, piel y de huesos). Además, se ha mostrado que la expresión en exceso de c-MET o HGF se correlaciona con mal pronóstico y desenlace de la enfermedad en varios cánceres humanos importantes que incluyen pulmón, hígado, 30 gástrico y de mama. c-MET también se ha implicado directamente en cánceres sin una pauta de tratamiento satisfactoria tales como cáncer pancreático, glioma y carcinoma hepatocelular.

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

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

45 Axl pertenece a la subfamilia de tirosina cinasas de receptor (RTK) que también incluye Tyro3 y Mer. Se clonó originalmente de pacientes con leucemia mielógena crónica y, cuando se expresa en exceso, presenta potencial transformante. Se ha informado de expresión en exceso de Axl en una variedad de cánceres humanos, y está asociado a invasividad y metástasis en cánceres de pulmón, próstata, mama y gástrico, además de en carcinoma de células renales y glioblastoma. Un estudio reciente mostró que la expresión en exceso de Axl mediante un "cambio de tirosina cinasa" conduce a resistencia a imatinib en tumores del estroma gastrointestinal. La expresión de Axl se induce por fármacos para quimioterapia y la expresión en exceso de Axl confiere resistencia a fármaco en leucemia 50 55

mieloide aguda. También se ha mostrado que Axl regula la migración de células endoteliales y la formación de tubos. Estos hallazgos sugieren que Axl puede implicarse en la regulación de múltiples aspectos de la tumorigénesis (para una revisión, véase Li et al, Oncogene 2009, 28: 3442).

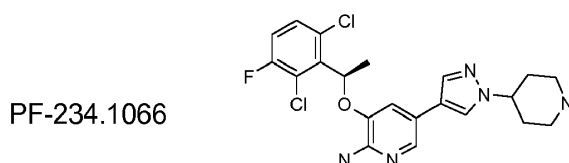
5 La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) pertenece a la superfamilia de tirosina cinasa de receptor (RTK) de proteínas cinasas. La expresión de ALK en tejidos humanos adultos humanos está limitada a células endoteliales, pericitos y células neurales raras. Proteínas de fusión de ALK constitutivamente activas oncogénicas se expresan en linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) y tumores miofibroblastoicos inflamatorios (IMT) debido a translocaciones cromosómicas t2;. ALK también se ha implicado recientemente como un oncogén en una pequeña fracción de cánceres de pulmón de células no pequeñas y neuroblastomas (Choi et al, Cancer Res 2008; 68: (13); Webb et al, Expert Rev. Anticancer Ther. 9(3), 331-356, 2009).

10 Los linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL) son un subtipo de la familia de linfomas no Hodgkin de gran malignidad con morfología, inmunofenotipo y pronóstico distintas. Se propone que los ALCL surgen de linfocitos T y, en casos raros, también pueden presentar un fenotipo de linfocitos B. Además, hay un 40 % de casos para los que la célula de origen sigue siendo desconocida y que se clasifican como "nulos". Descrito por primera vez como una entidad histológica por Stein et al. basándose en la expresión de CD30 (Ki-1), ALCL se presenta como una enfermedad sistémica que afecta a la piel, hueso, tejidos blandos y otros órganos, con o sin la participación de ganglios linfáticos. ALCL puede subdividirse en al menos dos subtipos, caracterizados por la presencia o ausencia de reordenamientos cromosómicos entre el locus génico de cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y diversos componentes de fusión tales como nucleofosmina (NPM). Aproximadamente el 50-60 % de los casos de ALCL están asociados a la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35), que genera un gen híbrido que consiste en el dominio intracelular del receptor de tirosina cinasa ALK yuxtapuesto con NPM. La proteína de fusión resultante, NPM-ALK, tiene actividad de tirosina cinasas constitutiva y se ha mostrado que transforma diversos tipos de células hematopoyéticas *in vitro* y soporta la formación de tumores *in vivo*. También se han identificado otros componentes de fusión de ALK menos frecuentes, por ejemplo, tropomiosina-3 y la cadena pesada de clatrina, en ALCL, además de en linfoma difuso de células grandes negativo para CD30. A pesar de diferencias imperceptibles en la señalización y algunas funciones biológicas, todas las fusiones parecen ser transformantes para fibroblastos y células hematopoyéticas. El amplio análisis del potencial leucemógeno de NPM-ALK en modelos animales ha corroborado además la importancia de NPM-ALK y otros reordenamientos de ALK en el desarrollo de ALCL positivo para ALK y otras enfermedades.

15 También se han detectado proteínas de fusión de ALK en líneas celulares y/o especímenes primarios que representan una variedad de otros tumores que incluyen tumor miofibroblastoico inflamatorio (IMT), tumores neuroectodérmicos, glioblastomas, melanoma, tumores de rhabdomyosarcoma y carcinomas de células escamosas del esófago (véase la revisión por Webb TR, Slavish J, et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2009; 9(3): 331-356). Recientemente, ALK también participa en un pequeño porcentaje de cánceres de mama y colorrectales (Lin E, Li L, et al. Exon Array Profiling Detects EML4-ALK Fusion in Breast, Colorectal, and Non-Small Cell Lung Cancers. Mol Cancer Res 2009; 7(9):1466-76).

20 ALK está implicado además en enfermedades neurológicas. La evaluación de homocigotos de ALK adultos, donde se delecionó el dominio de cinasa ALK, reveló un aumento dependiente de la edad en la proliferación basal de progenitores hipocámpicos y alteraciones en pruebas conductuales de acuerdo con una función para este receptor en el cerebro adulto (Bilsland JG, Wheeldon A, Mead A, et al. Behavioral and neurochemical alterations in mice deficient in anaplastic lymphoma kinase suggest therapeutic potential for psychiatric indications. Neuropsychopharmacology 2008; 33:685-700). Estos animales inactivados en ALK presentaron un elevado tiempo de esfuerzo en la prueba de suspensión de la cola y la prueba de natación de Porsolt y rendimiento mejorado de una prueba de reconocimiento de objetos novedosos. El análisis neuroquímico demuestra un aumento en la señalización selectiva dopaminérgica basal dentro de la corteza frontal. Estos resultados sugieren que las funciones de ALK en el cerebro adulto regulan la función de la corteza frontal y el hipocampo e identifica ALK como una nueva diana para indicaciones psiquiátricas, tales como esquizofrenia, depresión y adicción a sustancias (cocaína).

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



30 En el ensayo de fase I de PF-02341066 (crizotinib), se ha observado una espectacular tasa de respuesta radiográfica del 60 % en pacientes con NSCLC con EML4-ALK (Kwak EL, Camidge DR, Clark J, et al. Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. J Clin Oncol 2009;

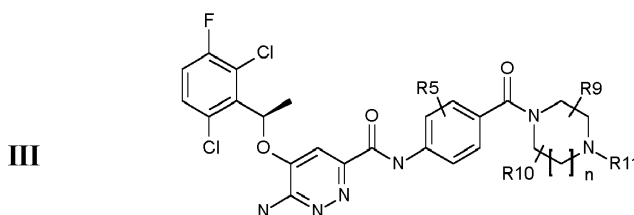
27:15s abstract 3509). El ensayo de expansión posterior confirmó su actividad: de los 50 pacientes evaluables, el 64 % lograron la respuesta objetivo (ORR) por RECIST, y el 90 % tuvieron control de la enfermedad (Bang Y, Kwak KL, Shaw DR, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor, PF-02341066, in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2010; 28:7s, suppl; abstr 3). Es sorprendente que la espectacular respuesta se observara en pacientes que fueron resistentes a quimioterapias e inhibidores de EGFR. Además, la mayoría de los pacientes solo tuvieron efectos secundarios menores, sugiriendo que la inhibición de ALK es bien tolerada. Estos resultados validaron firmemente ALK como una diana segura y eficaz para este subconjunto de pacientes con NSCLC que no tiene opciones de tratamiento sistémico alternativo eficaz.

Desafortunadamente, la espectacular respuesta a PF-02341066 es solo transitoria. La mayoría de los pacientes desarrollan resistencia y la enfermedad avanza después de aproximadamente 6-18 meses de tratamiento. En particular, una porción significativa de los pacientes desarrolla metástasis cerebral que PF-02341066 es incapaz de tratar.

Previamente, los presentes inventores describieron los compuestos de piridazin-carboxamida sustituidos como inhibidores de proteínas cinasas (documento WO 2009/154769). La mayoría de estos compuestos inhiben potently c-Met y ALK con  $CI_{50}$  de <100 nM. Como todavía existen necesidades sin cumplir en las opciones de tratamiento para enfermedades mediadas por cinasas tales como NSCLC con proteínas de fusión de ALK como se ha descrito anteriormente, en el presente documento los presentes inventores optimizaron además los compuestos de piridazina para tratar las necesidades médicas sin cumplir.

### Sumario de la invención

- 20 La invención se refiere a compuestos de derivados de piridazina (por ejemplo, compuestos de las fórmulas en el presente documento), composiciones que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones de compuestos. Los compuestos y composiciones que los comprenden son útiles para tratar o prevenir enfermedad o síntomas de enfermedad, que incluyen aquellos mediados por o asociados a modulación de la actividad de proteínas cinasas.
- 25 La presente invención resuelve el problema expuesto anteriormente proporcionando un compuesto de fórmula III:



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

n es 0-2;

$R_5$  y  $R_{11}$  son cada uno independientemente H, alquilo o  $Z^1$ ;

30  $R_9$  es alquilo;

$R_{10}$  es H, alquilo o  $Z^1$ ;

35 cada  $Z^1$  es independientemente halógeno, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{15}$ ,  $SR^{15}$ ,  $S(O)_2OR^{15}$ ,  $NR^{15}R^{16}$ , perfluoroalquilo  $C_1-C_2$ , perfluoroalcoxi  $C_1-C_2$ , 1,2-metilendioxi,  $C(O)OR^{15}$ ,  $C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $OC(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ ,  $S(O)_2NR^{15}R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $C(O)R^{17}$ ,  $NR^{15}C(O)R^{17}$ ,  $S(O)R^{17}$ ,  $S(O)_2R^{17}$ ,  $R^{16}$ , oxo,  $C(O)R^{16}$ ,  $C(O)(CH_2)_mOH$ ,  $(CH_2)_mOR^{15}$ ,  $(CH_2)_mC(O)NR^{15}R^{16}$ ,  $NR^{15}S(O)_2R^{17}$ , donde cada m es independientemente 0-6;

Cada  $R^{15}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;

Cada  $R^{16}$  es independientemente hidrógeno, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo  $C_1-C_4$  o alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

40 Cada  $R^{17}$  es independientemente cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo  $C_1-C_4$  o alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con cicloalquilo  $C_3-C_6$ , arilo, heterociclilo o heteroarilo.

Los compuestos de la presente invención, y composiciones que los comprenden, son útiles para tratar o reducir la gravedad de enfermedades moduladas por proteínas cinasas, trastornos o síntomas de los mismos, es decir, trastornos eficazmente tratados por inhibidores de proteínas cinasas, por ejemplo, c-met, ron, Axl, ALK y sus proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK.

Así, en el presente documento también se desvela un método de tratamiento de una enfermedad o síntoma de enfermedad en un sujeto en necesidad del mismo que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquier fórmula en el presente documento, o sal farmacéutica, solvato o hidrato del mismo (o composición del mismo). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser cualquiera de aquellas moduladas por una proteína cinasa (por ejemplo, c-met, ron, Axl, ALK y sus proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser, por ejemplo, cáncer o enfermedad de proliferación o trastorno (por ejemplo, que incluye aquellos definidos en el presente documento).

#### Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa la apoptosis de células H3122 tratadas con tanto PF-2341066 como el compuesto del Ejemplo 1 en el presente documento.

#### Descripción detallada de la invención

##### Definiciones

Los términos "mejorar" y "tratar" se usan indistintamente y ambos significan disminuir, suprimir, atenuar, reducir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno definido en el presente documento).

Por "enfermedad" se indica cualquier afección o trastorno que dañe o interfiera con la función normal de una célula, tejido u órgano.

Por "marcador" se indica cualquier alteración que está asociada a una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, cualquier proteína o polinucleótido que tenga una alteración en el nivel de expresión o actividad que está asociada a una enfermedad o trastorno.

En la presente divulgación, "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado atribuido a ellos en la ley de patentes de EE.UU. y pueden significar "incluye", "que incluye" y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" tienen asimismo el significado atribuido en la ley de patentes de EE.UU. y el término es de extremos abiertos, permitiendo la presencia de más de lo que se cita, mientras que características básicas o novedosas de lo que se cita no cambien por la presencia de más de lo que se cita, pero excluye realizaciones del estado de la técnica.

El término "compuesto", como se usa en el presente documento, también pretende incluir sales de un compuesto de las fórmulas en el presente documento. El término también incluye cualquier solvato, hidrato y polimorfo de cualquiera de los anteriores. La citación específica de "solvato", "hidrato" o "polimorfo" en ciertos aspectos de la invención descrita en la presente solicitud no debe interpretarse como una omisión prevista de estas formas en otros aspectos de la invención donde el término "compuesto" se usa sin citación de estas otras formas.

Una sal de un compuesto de la presente invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. Según otra realización preferida, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

10 Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

15 Como se usa en el presente documento, el término "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de un compuesto o complejo del mismo que pueden caracterizarse por medios físicos tales como, por ejemplo, patrones de difracción de rayos X de polvo o espectroscopía infrarroja. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Diferentes propiedades físicas incluyen, pero no se limitan a, estabilidad (por ejemplo, al calor, luz o humedad), compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de productos), higroscopicidad, solubilidad y velocidades de disolución (que pueden afectar la biodisponibilidad). Diferencias en la estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de forma que una forma de dosificación se decolore más rápidamente cuando comprenda un polimorfo que cuando comprenda otro polimorfo) o características mecánicas (por ejemplo, los comprimidos se desmoronan con el almacenamiento ya que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la rotura a alta humedad). Propiedades físicas diferentes de los polimorfos pueden afectar su procesamiento. Por ejemplo, podría ser más probable que un polimorfo formara solvatos o podría ser más difícil de filtrar o lavar libre de impurezas que otro debido a, por ejemplo, su forma o distribución del tamaño de partículas.

20 El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en el presente documento, significa menos del 25 % de otros estereoisómeros, preferentemente menos del 10 % de otros estereoisómeros, más preferentemente menos del 5 % de otros estereoisómeros y lo más preferentemente menos del 2 % de otros estereoisómeros, o están presentes menos de "X" % de otros estereoisómeros (en la que X es un número entre 0 y 100, ambos incluidos). Métodos de obtención o síntesis de diaestereómeros son muy conocidos en la técnica y pueden aplicarse como sea factible a compuestos finales o a material de partida o productos intermedios. Otras realizaciones son aquellas en las que el compuesto es un compuesto aislado. El término "enantioméricamente enriquecido al menos el X %", como se usa en el presente documento significa, que al menos el X % del compuesto es una forma enantiomérica individual, en la que X es un número entre 0 y 100, ambos incluidos.

25 El término "compuestos estables", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratamiento de una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

"Estereoisómero" se refiere a tanto enantiómeros como diaestereómeros.

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

Los términos "alq" o "alquilo" se refieren a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente 1 a 8 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (ambos incluidos).

35 El término "arilalquilo" se refiere a un resto en el que un átomo de hidrógeno del alquilo está sustituido con un grupo arilo.

El término "alqueno" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferentemente 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace. Donde un grupo alqueno está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no se una directamente mediante un carbono que lleva un doble enlace.

40 El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alkilo. El término "alquilendioxi" se refiere a una especie divalente de la estructura -O-R-O-, en la que R representa un alqueno.

El término "alquinilo" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferentemente 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace. Donde un grupo alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no se una directamente mediante un carbono que lleva un triple enlace.

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

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

10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillos monocíclicos o condensados (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) de 5 a 12 átomos de anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos de anillo restantes C, y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, en el que 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, 15 piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, isoquinolina, purina y carbazol.

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

25 El término "heterociclilo" se refiere a grupos cíclicos completamente saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 12 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, en los que 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Cada anillo del grupo heterociclilo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de 30 nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterociclilo puede unirse en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos.

35 El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en cualquier grupo funcional definido en el presente documento, por ejemplo, grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo en cualquier átomo de ese grupo. Sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 1,2-metilendioxi, C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, S(O)R<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, R<sup>16</sup>, oxo, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>15</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, donde n es independientemente 0-6, ambos incluidos. Cada R<sup>15</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Cada R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, 40 arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada R<sup>17</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en cada R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, dialquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o 45 1,2-metilendioxi.

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "alteraciones" de proteína se define como cambios de las condiciones fisiológicas normales. Alteraciones de ejemplo incluyen mutación (mutaciones), truncación (truncaciones), fusión (fusiones) con otra(s) proteína(s), expresión en exceso o expresión por defecto.

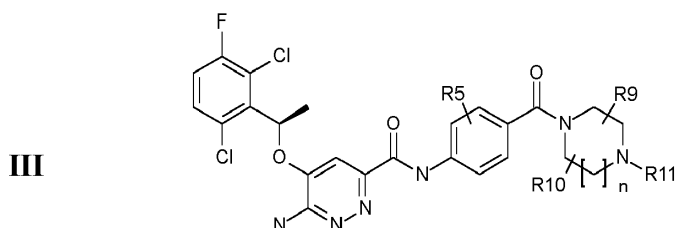
55 La citación de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La citación de una realización para una variable en el presente documento incluye esa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

realización en el presente documento incluye aquella realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o porciones de la misma.

- Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y así se producen como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diaestereómeros individuales y mezclas diaestereoméricas. Todas aquellas formas isoméricas de estos compuestos están explícitamente incluidas en la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden representarse en formas tautómeras múltiples, en tales casos, la invención incluye explícitamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en el presente documento. Todas aquellas formas isoméricas de tales compuestos están explícitamente incluidas en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento están explícitamente incluidas en la presente invención.

### Compuestos de la invención

Como se indica anteriormente, la invención proporciona un compuesto de fórmula III:



- o una sal del mismo; o un hidrato, solvato, o polimorfo del mismo; en la que n es 0-2; R<sub>5</sub>, R<sub>11</sub> son cada uno independientemente H, alquilo o Z<sup>1</sup>; R<sub>9</sub> es alquilo o Z<sup>1</sup>; R<sub>10</sub> es H, alquilo, o Z<sup>1</sup>; y cada Z<sup>1</sup> es independientemente halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 1,2-metilendioxi, C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, S(O)R<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, R<sup>16</sup>, oxo, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>15</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, donde cada m es independientemente 0-6;

- Cada R<sup>15</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

Cada R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

Cada R<sup>17</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

- En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula III anterior, en la que n es 2; R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> son cada uno independientemente H, alquilo o Z<sup>1</sup>;

- cada Z<sup>1</sup> es independientemente halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 1,2-metilendioxi, C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, S(O)R<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, R<sup>16</sup>, oxo, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>15</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, donde m es independientemente 0-6, ambos incluidos;

Cada R<sup>15</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

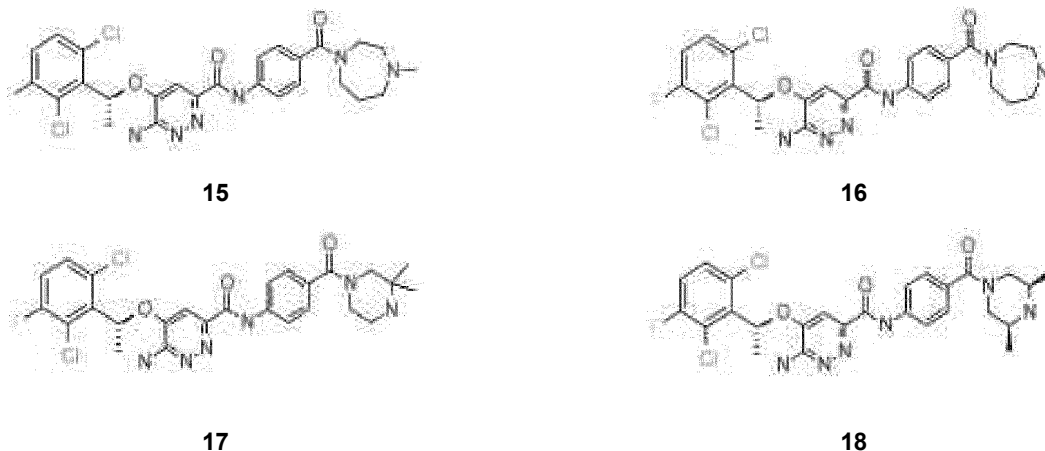
Cada R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

- Cada R<sup>17</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

- Compuestos representativos de la invención se representan en la Tabla 2. En estos ejemplos, la estereoquímica en los átomos de carbono quirales es independientemente tanto RS, R, como S, a menos que se especifique. Las estructuras representadas en el presente documento, que incluyen las estructuras de la Tabla 2, pueden contener ciertos grupos -NH-, -NH<sub>2</sub> (amino) y -OH (hidroxilo) donde el (los) átomo(s) de hidrógeno correspondiente(s) no aparecen explícitamente; sin embargo, deben leerse como -NH-, -NH<sub>2</sub> o -OH según lo requiera el caso. En ciertas estructuras, se dibuja un enlace de varillas y se indica para representar un grupo metilo.



Tabla 2



Compuestos representativos de la invención se enumeran a continuación:

- 5 {5-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il]-N-[4-[(4-metil(1,4-diazaperhidroepinil)carbonil)fenil]carboxamida;
- {5-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il]-N-[4-(1,4-diazaperhidroepinilcarbonil)fenil]carboxamida;
- 10 {5-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il]-N-[4-[(3,3-dimetilpiperazinil)carbonil]fenil]carboxamida;
- {5-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il]-N-[4-[(3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazinil)carbonil]fenil]carboxamida.

La síntesis de compuestos de las fórmulas en el presente documento puede efectuarse fácilmente por químicos sintéticos con experiencia habitual. Procedimientos y productos intermedios relevantes se desvelan, por ejemplo, en el presente documento.

- 15 Otros enfoques para sintetizar los compuestos de las fórmulas en el presente documento pueden adaptarse fácilmente a partir de las referencias citadas en el presente documento. Variaciones de estos procedimientos y su optimización están dentro de la experiencia del profesional habitual.

- 20 Los enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas en el presente documento representan variables que son definidas por este documento proporcionalmente con definiciones de grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de compuesto en el presente documento, tanto si se identifican por el mismo nombre de variable (por ejemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, R', X, etc.) como no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para su uso en la síntesis de otra estructura de compuesto está dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia. Métodos adicionales de síntesis de compuestos de las fórmulas en el presente documento y sus precursores sintéticos, que incluyen aquellos dentro de las vías no explícitamente mostradas en los esquemas en el presente documento, están dentro de los medios de los químicos de experiencia habitual en la materia. Se conocen en la técnica métodos de optimización de las condiciones de reacción, si fuera necesario de minimización de subproductos de competición. Los métodos descritos en el presente documento también pueden incluir adicionalmente etapas, tanto antes como después de las etapas descritas específicamente en el presente documento, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados con el fin de permitir por último lugar la síntesis de los compuestos en el presente documento. Además, pueden realizarse diversas etapas sintéticas en una secuencia u orden alterno para dar los compuestos deseados. Transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en sintetizar los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores del mismo.

- 40 Los métodos definidos en el presente documento contemplan convertir compuestos de una fórmula en compuestos de otra fórmula. El proceso de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, que pueden realizarse *in situ*, o con aislamiento de compuestos intermedios. Las transformaciones pueden incluir hacer reaccionar los compuestos de partida o productos intermedios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en

la técnica, que incluyen aquellos en las referencias citadas en el presente documento. Los productos intermedios pueden usarse con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida y cromatografía).

5 Combinaciones de sustituyentes y variables concebidas por la presente invención son solo aquellas que producen la formación de compuestos estables.

La invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento, o una sal, solvato, hidrato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente aceptable, si es aplicable, de dicho compuesto; y un vehículo aceptable. Preferentemente, una composición de la presente invención se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en la que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El (Los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los otros componentes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudiciales para el receptor del mismo en cantidades normalmente usadas en los medicamentos.

15 Excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de la lana.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas en el presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse por cualquier método muy conocido en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17<sup>a</sup> ed. 1985).

30 Tales métodos preparativos incluyen la etapa de poner en asociación con la molécula que va a administrarse componentes tales como el vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces si fuera necesario moldeando el producto.

35 En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto se administra por vía oral. Composiciones de la presente invención adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, o envasadas en liposomas y como un bolo, etc. Pueden ser útiles cápsulas de gelatina blanda para contener tales suspensiones, que pueden aumentar beneficiosamente la tasa de absorción de compuesto.

40 Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden formularse de manera que se proporcione liberación lenta o controlada del principio activo en su interior. Métodos de formulación de tales composiciones lentas o de liberación controlada de los principios farmacéuticamente activos, tales como aquellos en el presente documento y otros compuestos conocidos en la técnica, se conocen en la técnica y se describen en varias patentes de EE.UU. concedidas, algunas de las cuales incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. N.º 4.369.172; y 4.842.866, y referencias citadas en su interior. Pueden usarse recubrimientos para la administración de compuestos al intestino (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 6.638.534, 5.217.720 y 6.569.457, 6.461.631, 6.528.080, 6.800.663, y referencias citadas en su interior). Una formulación útil para los compuestos de la presente invención es la forma de pellas entéricas de las que la capa entérica comprende acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

55 En el caso de comprimidos para uso oral, vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración por vía oral en una forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se combina con emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Composiciones adecuadas para administración tópica incluyen pastillas para chupar que comprenden los componentes en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

5 Composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que puede contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

15 Tales disoluciones para inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

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

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

35 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por administración tópica. Para administración tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contiene los componentes activos suspensos o disueltos en un vehículo. Vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspenso o disuelto en un vehículo. Vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden aplicarse por vía tópica al tubo digestivo inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También están incluidos parches tópicos-transdérmicos y administración iontoforética en la presente invención.

45 La administración de los terapéuticos objeto puede ser local, de manera que se administre en el sitio de interés. Pueden usarse diversas técnicas para proporcionar las composiciones objeto en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel plurónico, prótesis endovasculares, polímeros de liberación de fármaco sostenida u otro dispositivo que proporcione acceso interno.

50 También se describe en el presente documento un método de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de la presente invención. Dispositivos de liberación de fármaco implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difusible no degradable y obleas de polímero biodegradable.

55 También se describe en el presente documento un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, de forma que dicho compuesto sea terapéuticamente activo.

La invención permite además una composición que comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o que muestra propiedades ventajosas cuando se administra solo o con un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento. Fármacos que podrían ser útilmente combinados con estos compuestos incluyen otros inhibidores de cinasas y/u otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos tratados anteriormente.

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

Incluso más preferentemente, el segundo agente terapéutico co-formulado con un compuesto de la presente invención es un agente útil en el tratamiento de enfermedad/trastornos mediados por c-met, ron, Axl, o ALK y sus proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK.

También son posibles formas de dosificación separadas de un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico que están asociados el uno con el otro. El término "asociado el uno con el otro", como se usa en el presente documento, significa que las formas de dosificación separadas están envasadas juntas o unidas de otro modo la una a la otra de forma que sea fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas pretenden ser comercializadas y administradas juntas (en el plazo de menos de 24 horas entre sí, consecutivamente o simultáneamente).

En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en una pauta de dosificación apropiada, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que está tratándose, prevenir el avance del trastorno que está tratándose, producir la regresión del trastorno que está tratándose, o potenciar o mejorar el (los) efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otra terapia.

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

Para composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente el 20 % y el 100 % de la dosificación normalmente utilizada en una pauta de monoterapia usando solo ese agente. Preferentemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente el 70 % y el 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas útiles de estos segundos agentes terapéuticos son muy conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000).

Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos citados anteriormente actúen sinérgicamente con los compuestos de la presente invención. Cuando esto se produce, permitirá que la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de la presente invención se reduzca de la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos del segundo agente terapéutico de un compuesto de la presente invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, facilidad mejorada de la administración o uso y/o coste global reducido de la preparación o formulación de compuesto.

### Métodos de tratamiento

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a una enfermedad o trastorno o síntoma del mismo (por ejemplo, aquellos definidos en el presente documento) que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de la presente invención.

Tales enfermedades son muy conocidas en la técnica y también se desvelan en el presente documento.

En un aspecto, el método de tratamiento implica el tratamiento de un trastorno que está mediado por la proteína cinasa, por ejemplo, c-met, ron. En otro aspecto, el método de tratamiento implica el tratamiento de un trastorno que está mediado por c-met, ron, Axl o ALK o sus proteínas de fusión tales como las cinasas EML4-ALK y NPM-ALK. En ciertas realizaciones, la enfermedad está mediada por c-met, ron, Axl, o ALK o sus proteínas de fusión tales como las cinasas EML4-ALK y NPM-ALK, o las alteraciones de una o más de las cinasas c-met, ron, Axl y ALK.

El método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento.

En otro aspecto, el método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto comprende administrar al sujeto una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento.

5 En ciertas realizaciones, la enfermedad está mediada por las cinasas c-met o ron.

En otra realización, la enfermedad es cáncer o una enfermedad de proliferación.

En otra realización más, la enfermedad es cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovario, estómago, piel y de huesos, cáncer gástrico, de mama, pancreático, glioma y carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

10 En otra realización más, la enfermedad es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resistente al tratamiento por PF-2341066.

En otra realización más, la enfermedad es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con metástasis cerebral.

15 En otra realización más, la enfermedad es una enfermedad neurológica, enfermedad psiquiátrica tal como esquizofrenia, depresión y adicción o abuso de sustancias (por ejemplo, cocaína, tabaco o alcohol) o enfermedades relacionadas (por ejemplo, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares).

20 El método puede usarse para tratar un sujeto que padece o susceptible a una enfermedad o afección. Tales enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos incluyen, por ejemplo, aquellos modulados por una proteína cinasa (por ejemplo, c-met, ron, Axl, ALK y sus proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser, por ejemplo, cáncer o enfermedad o trastorno de proliferación. La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovario, estómago, piel y de huesos, cáncer gástrico, de mama, pancreático, glioma y carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Métodos definidos en el presente documento incluyen aquellos en los que el sujeto se identifica como en necesidad de un tratamiento establecido particular. La identificación de un sujeto en necesidad de tal tratamiento puede estar en el criterio de un sujeto o un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible por una prueba o método de diagnóstico).

30 Los compuestos de las fórmulas en el presente documento (y composiciones de los mismos) pueden usarse para tratar sujetos que tienen una enfermedad o trastorno que ha sido tratado con y ha desarrollado resistencia a otros agentes terapéuticos (por ejemplo, agente antineoplásico, agente de enfermedad neurológica, agente de enfermedad psiquiátrica, agente de enfermedad cardiovascular, agente contra la obesidad o diabetes. En un aspecto, los métodos incluyen aquellos donde un sujeto resistente a tratamiento con PF-2341066 (o identificado como que ha desarrollado resistencia a PF-2341066) se administra con el compuesto de las fórmulas en el presente documento (o composición del mismo). En otros aspectos, el sujeto responde así a tal tratamiento de forma que el trastorno se module o mejore con respecto a antes del tratamiento con el compuesto de las fórmulas en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método de modulación de la actividad de una proteína cinasa (por ejemplo, proteína tirosina cinasa, cinasas enumeradas en el presente documento) en una célula que comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas en el presente documento.

40 El método anterior de tratamiento también puede comprender la etapa adicional de coadministrar a dicho paciente uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para las indicaciones en el presente documento. Agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes para el tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos que incluyen, por ejemplo, agentes contra el cáncer, agentes antiproliferativos, agentes antineoplásicos, agentes antitumorales, agentes antineoplásicos tipo antimetabolito/de inhibidores de la timidilato sintasa, agentes antineoplásicos tipo alquilante, agentes antineoplásicos tipo antibiótico, o cualquier otro agente normalmente administrado como agente primario o adyuvante en protocolos de tratamiento del cáncer (por ejemplo, antieméticos, antianémicos, etc.), que incluyen, por ejemplo, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vinriptol, vinzolidina, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, luprovida, finasterida, herceptina, metotrexato, 5-fluorouracilo, citosina arabinósido, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, cisplatino, carboplatino, melfalan, clorambucilo, busulfano, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa, vincristina, taxol, taxotere, etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán, una epotilona, Iressa, Avastin, OSI-774, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de EGFR, inhibidores de MEK, inhibidores de VEGFR, inhibidores de CDK, inhibidores de Her1 y Her2, y anticuerpos monoclonales.

El término "co-administrado", como se usa en el presente documento, significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de la presente invención como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como múltiples formas de dosificación separadas. Alternativamente, el agente adicional puede administrarse antes de, consecutivamente con o tras la administración de un compuesto de la presente invención. En tal tratamiento con terapia de combinación, ambos compuestos de la presente invención y el (los) segundo(s) agente(s) terapéutico(s) se administran por métodos convencionales. La administración de una composición de la presente invención que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico a un sujeto no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de la presente invención a dicho sujeto en otro momento durante un transcurso del tratamiento.

Cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son muy conocidas para aquellos expertos en la materia y puede encontrarse orientación para la dosificación en patentes y solicitudes de patente publicadas citadas en el presente documento, además de en Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, está perfectamente dentro del alcance del experto determinar el intervalo de cantidades eficaces óptimas del segundo agente terapéutico.

Cuando un segundo agente terapéutico se administra a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención es menos de la que sería su cantidad eficaz donde no se administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menos de la que sería su cantidad eficaz donde no se administra el compuesto de la presente invención. De esta forma, pueden minimizarse los efectos secundarios no deseados asociados a alta dosis de cualquier agente. Otras posibles ventajas (que incluyen, sin limitación, pautas de dosificación mejoradas y/o coste de fármaco reducido) serán evidentes para los expertos en la materia.

La invención también permite el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos anteriormente descritos en la fabricación de un medicamento, bien como una composición individual o bien como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma expuesto anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de las fórmulas en el presente documento para su uso en el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo definido en el presente documento.

En otros aspectos, los métodos en el presente documento incluyen aquellos que comprenden además monitorizar la respuesta del sujeto a las administraciones de tratamiento. Tal monitorización puede incluir muestreo periódico de tejido del sujeto, fluidos, especímenes, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc., como marcadores o indicadores de la pauta de tratamiento. En otros métodos, el sujeto se criba previamente o se identifica como en necesidad de tal tratamiento por evaluación de un marcador relevante o indicador de idoneidad para tal tratamiento.

Un método de monitorización del progreso del tratamiento incluye la etapa de determinar un nivel de marcador de diagnóstico (Marcador) (por ejemplo, cualquier diana o tipo de célula definida en el presente documento modulada por un compuesto en el presente documento) o medición de diagnóstico (por ejemplo, cribado, ensayo) en un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o síntomas del mismo definidos en el presente documento, en el que el sujeto se ha administrado con una cantidad terapéutica de un compuesto en el presente documento suficiente para tratar la enfermedad o síntomas de la misma. El nivel de Marcador determinado en el método puede compararse con niveles conocidos de Marcador en tanto controles normales sanos como en otros pacientes afectados para establecer el estado de enfermedad del sujeto. En realizaciones preferidas, un segundo nivel de Marcador en el sujeto se determina en un momento de tiempo después de la determinación del primer nivel, y los dos niveles se comparan para monitorizar el transcurso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En ciertas realizaciones preferidas, se determina un nivel de pre-tratamiento de Marcador en el sujeto antes de empezar el tratamiento según la presente invención; este nivel de pre-tratamiento de Marcador puede entonces compararse con el nivel de Marcador en el sujeto después de que comience el tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

En ciertas realizaciones del método, se determina un nivel de Marcador o actividad de Marcador en un sujeto al menos una vez. La comparación de los niveles de Marcador, por ejemplo, con otra medición del nivel de Marcador obtenido previamente o posteriormente del mismo paciente, otro paciente, o un sujeto normal, puede ser útil en la determinación de si la terapia según la invención está teniendo el efecto deseado, y así permitir el ajuste de niveles de dosificación según convenga. La determinación de los niveles de Marcador puede realizarse usando cualquier método de ensayo de muestreo/expresión adecuado conocido en la técnica o descrito en el presente documento. Preferentemente, una muestra de tejido o de fluido se extrae primero de un sujeto. Ejemplos de muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejido, células de la boca o mejilla, y muestras de pelo que contienen raíces. Otras muestras adecuadas serían conocidas para el experto en la materia. La determinación de los niveles de proteína y/o niveles de ARNm (por ejemplo, niveles de Marcador) en la muestra puede realizarse usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, que incluye, pero no se limita a, inmunoensayo enzimático, ELISA, técnicas de radiomarcado/ensayo, métodos de transferencia/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real, y similares.

La presente divulgación también permite kits para su uso para tratar enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos, que incluyen aquellos definidos en el presente documento. Estos kits comprenden: a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento o una sal del mismo; o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en la que dicha composición farmacéutica está en un recipiente; y b) instrucciones que describen un método de uso de la composición farmacéutica para tratar la enfermedad, trastorno o síntomas del mismo, que incluyen aquellos definidos en el presente documento.

El envase puede ser cualquier recipiente u otro aparato sellado o sellable que puede contener dicha composición farmacéutica. Ejemplos incluyen botellas, botellas contenedoras divididas o de múltiples cámaras, en las que cada división o cámara comprende una dosis única de dicha composición, un paquete de aluminio dividido en el que cada división comprende una dosis única de dicha composición, o un dispensador que dispensa dosis únicas de dicha composición. El envase puede estar en cualquier forma convencional o forma como se conoce en la técnica que está hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o de cartón, una botella o frasco de vidrio o plástico, una bolsa de abrir y cerrar (por ejemplo, para contener un "recambio" de comprimidos para colocación en un envase diferente), o un envase alveolado con dosis individuales para sacar presionando del envase según un programa terapéutico. El envase empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo, generalmente no se usaría una caja de cartón convencional para contener una suspensión líquida. Es factible que puede usarse más de un envase, junto con un envase individual, para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella, que está a su vez contenida dentro de una caja. Preferentemente, el envase es un envase alveolado.

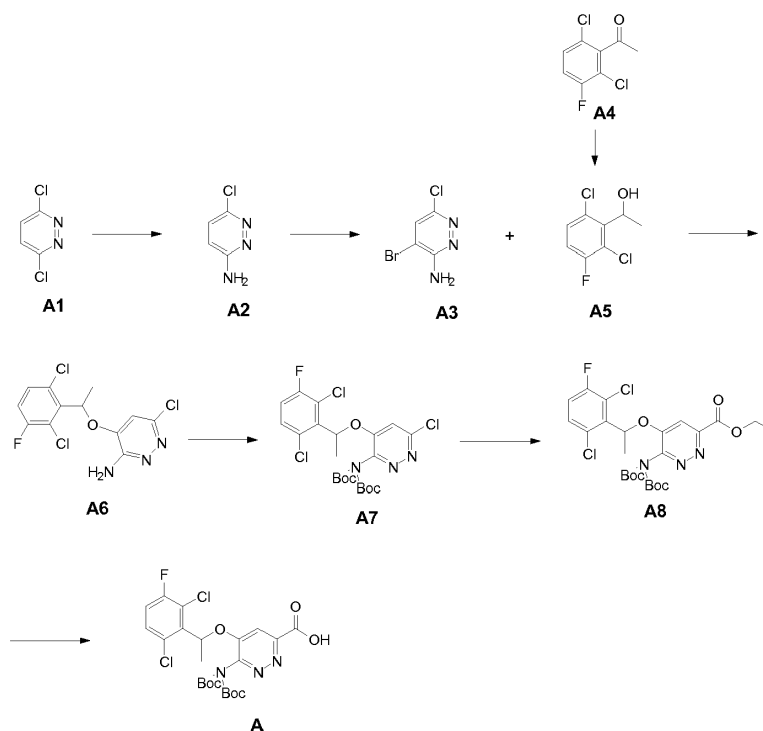
El kit puede comprender además información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto. Tales ayudas de memoria incluyen números impresos sobre cada cámara o división que contiene una dosificación que se corresponde con los días de la pauta que los comprimidos o cápsulas así especificados deben ser ingeridos, o días de la semana impresos sobre cada cámara o división, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información.

Los compuestos definidos en el presente documento pueden evaluarse para su actividad biológica usando protocolos conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, aquellos definidos en el presente documento. Ciertos de los compuestos en el presente documento demuestran inesperadamente atributos superiores (por ejemplo, inhibición de P450, estabilidad metabólica, Met, Ron, etc.; propiedades farmacocinéticas, etc.), haciéndolos candidatos superiores como posibles agentes terapéuticos.

En los siguientes ejemplos, el Compuesto B y los compuestos de los Ejemplos 15-18 son según la invención.

### Ejemplos

#### Síntesis de ácido 5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-[(terc-butoxi)-N-[(terc-butil)oxycarbonil]carbonilamino]piridazin-3-carboxílico (A)



Etapa 1: Se calentó una suspensión de **A1** (400 g, 2,68 moles) en 25 % de hidróxido de amonio (3 l) a 130 °C durante 12 h en un tubo cerrado. Después de enfriarse el tubo a 0 °C, la mezcla se filtró. El sólido resultante se lavó con agua varias veces y se secó a vacío proporcionando **A2** (284 g, 82 %).

Etapa 2: A una disolución de **A2** (284 g, 2,19 moles) en metanol (3,5 l) se añadió NaHCO<sub>3</sub> (368,4 g, 4,38 moles) a temperatura ambiente, seguido de bromo (350 g, 2,19 moles) gota a gota. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 20 h, luego se filtró y se lavó con metanol varias veces. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en agua (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 l x 3). La fase orgánica combinada se lavó con 10 % de tiosulfato de sodio ac. (2 l), bicarbonato sódico ac. sat. (2 l) y salmuera (2 l), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=2:1) proporcionando **A3** (159,8 g, 35 %).

Etapa 3: A una disolución de **A4** (150 g, 0,72 moles) en metanol (800 ml) enfriado a 0 °C, se añadió NaBH<sub>4</sub> (66 g, 1,74 moles) en porciones. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 h y se evaporó. Se añadió agua (1 l) al residuo a 0 °C, seguido de HCl 3 N hasta pH=6. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 4). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró dando **A5** (148,6 g, 98 %).

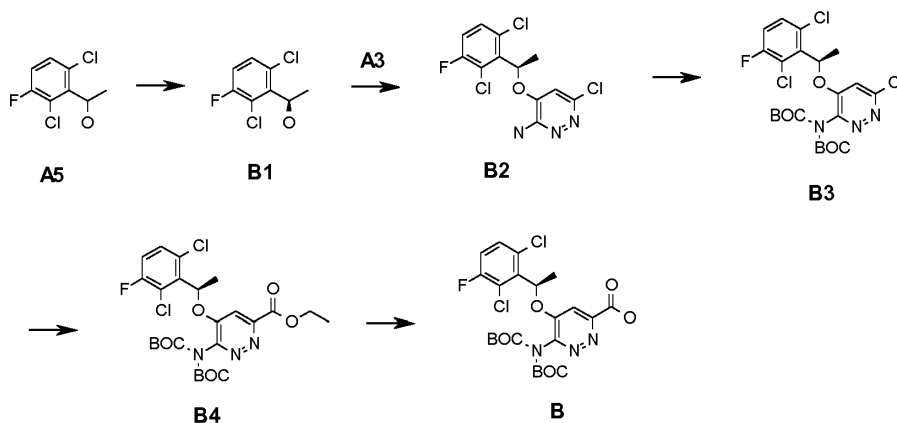
Etapa 4: A una disolución de **A5** (147,6 g, 0,71 moles) en THF (3 l) se añadió 60 % de NaH (28,4 g, 0,71 moles) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 30 min, luego se añadió **A3** (147 g, 0,71 mmoles) rápidamente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=4:1) proporcionando el producto intermedio avanzado **A6** (89,3 g, 37,6%).

Etapa 5: A una disolución de **A6** (97 g, 0,288 moles) en DMF (1 l) se añadió Boc<sub>2</sub>O (113 g, 0,519 moles) y DMAP (7 g, 58 mmoles). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=10:1) proporcionando **A7** (136 g, 88 %).

Etapa 6: Se añadió acetato sódico (41 g, 0,50 moles) a una disolución de **A7** (136 g, 0,25 moles) en etanol/DMF [(5:1) (1200 ml)]. La mezcla se desgasificó, luego se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18,63 g, 22,5 mmoles). La mezcla resultante se calentó en atmósfera de CO a 90 °C durante 1,5 h, luego se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=1:4) proporcionando **A8** (141 g, 97 %).

Etapa 7: A la disolución de **A8** (141 g, 0,246 moles) en THF (650 ml) se añadió LiOH 1 N ac. (390 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante el fin de semana, luego se acidificó con HCl 2 N a pH=5, se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 5). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando **A** (134 g, 99 %).

### Síntesis de ácido 6-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-carboxílico (**B**)



Etapa 1: A una disolución de **A5** (219 g, 1,05 moles) en 1,2-dicloroetano (3500 ml) se añadió Boc-D-Pro (141 g, 0,65 moles) seguido de EDCI (163 g, 0,85 moles) y DMAP (21,57 g, 0,18 moles) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche y entonces se añadió agua (3500 ml) y se separó, la fase acuosa se extrajo con DCM (1500 ml x 3), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=30:1) dando **B1** (55,96 g, rendimiento: 51,1 %).

Etapa 2: A una disolución de **B1** (59,96 g, 268 mmoles) en THF (1200 ml) se añadió 60 % de NaH (10,71 g, 268 mmoles) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 30 min, entonces se añadió **A3** (55,82 g, 268 mmoles) rápidamente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=4:1) proporcionando el producto intermedio avanzado **B2** (33,95 g, 37,7 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,87 (d, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,03-6,09 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 336,0.

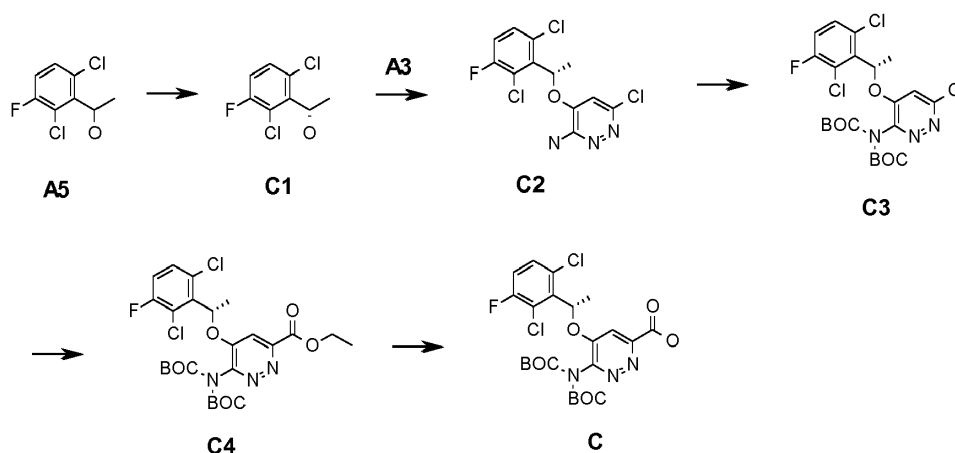


Etapa 3: A una disolución de **B2** (33,95 g, 101 mmoles) en DMF (400 ml) se añadió BOC<sub>2</sub>O (39,59 g, 182 mmoles) y DMAP (2,46 g, 20,2 mmoles). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=10:1) y el residuo se trató con PE:EA=10:1 proporcionando **B3** (46,9 g, 86,7 %).

5 Etapa 4: Se añadió acetato sódico (14,34 g, 175 mmoles) a una disolución de **B3** (46,9 g, 87,4 mmoles) en etanol/DMF [(5:1) (480 ml)]. La mezcla se desgasificó, entonces se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,14 g, 8,74 mmoles). La mezcla resultante se calentó en atmósfera de CO a 90 °C durante la noche, luego se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=4:1) proporcionando **B4** (47,1 g, 94,0 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDC13): δ=1,38 (s, 18H), 1,46 (t, 3H), 1,88 (d, 3H), 4,45-4,53 (m, 2H), 6,18 (q, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 574,0.

10 Etapa 5: A la disolución de **B4** (47,1 g, 82,1 mmoles) en THF (400 ml) se añadió LiOH ac. 1N (98,5 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante el fin de semana, luego se acidificó por HCl 2 N a pH=5, se extrajo con acetato de etilo (400 ml×3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando **B** (45,94 g, ~100 %).

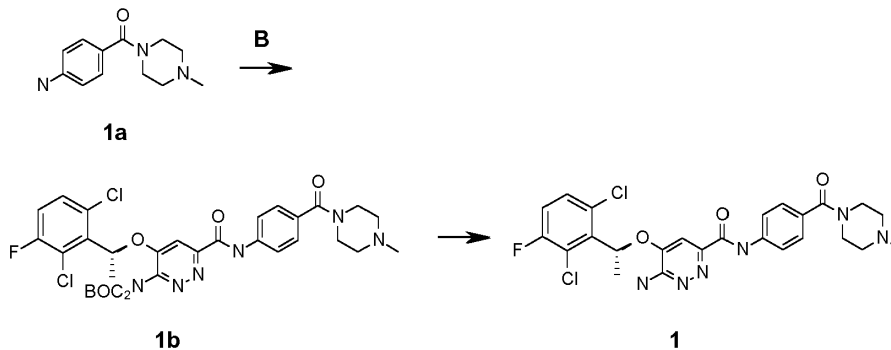
15 **Síntesis de ácido 6-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-[(1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-carboxílico (C)**



20 Etapa 1: A una disolución de **A5** (41,8 g, 200 mmoles) en 1,2-dicloroetano (800 ml) se añadió Boc-L-Pro (26,9 g, 125 mmoles) seguido de EDCI (31,1 g, 163 mmoles) y DMAP (4,12 g, 33,8 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche y entonces se añadió agua (350 ml) y se separó, la fase acuosa se extrajo con DCM (150 ml×3), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=30:1) dando **C1** (13,72 g, rendimiento: 65,6 %).

Etapa 2: El procedimiento de **C1** a **C** fue similar al de **B1** a **B** (9,46 g, rendimiento: 26,4 % a partir de **C1**).

**EJEMPLO 1: Síntesis de {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4-[(4-metilpiperazinil)carbonil]fenil}carboxamida**

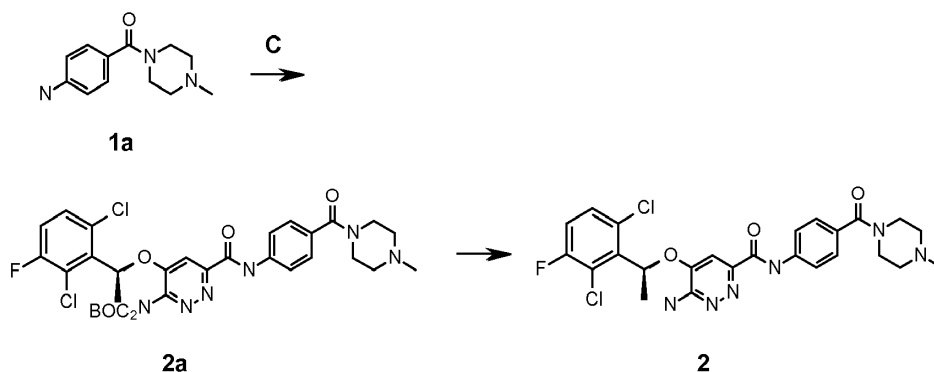


25 Etapa 1: La mezcla de **B** (10,92 g, 20,0 mmoles), HATU (9,12 g, 24,0 mmoles) y DIEA (3,87 g, 30,0 mmoles) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, entonces se añadió **1a** (5,26 g, 24,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:MeOH=5:1) proporcionando **1b** (12,43 g, 83,2 %).

Etapa 2: Se disolvió **1b** (12,43 g, 16,7 mmoles) en una mezcla de DCM (90 ml) y TFA (30 ml), se agitó a t.a. durante 2 horas y se evaporó. El residuo se ajustó por  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. a pH=8 y se extrajo con DCM (150 ml×5). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se trituroó con metanol y se filtró, entonces el sólido se disolvió en DCM y se añadió una disolución de HCl en  $\text{Et}_2\text{O}$ , la mezcla se agitó a t.a. durante la noche, entonces se concentró y se secó en bomba de aceite proporcionando **1** (8,31 g, 80,5 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ =1,84 (d, 3H), 2,76 (d, 3H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,37-3,53 (m, 5H), 3,40-4,26 (m, 1H), 6,27 (q, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H). CL-EM  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 547,2.

5

**EJEMPLO 2: Síntesis de {5-[(1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-[4-[(4-metilpiperazinil)carbonil]fenil]carboxamida**

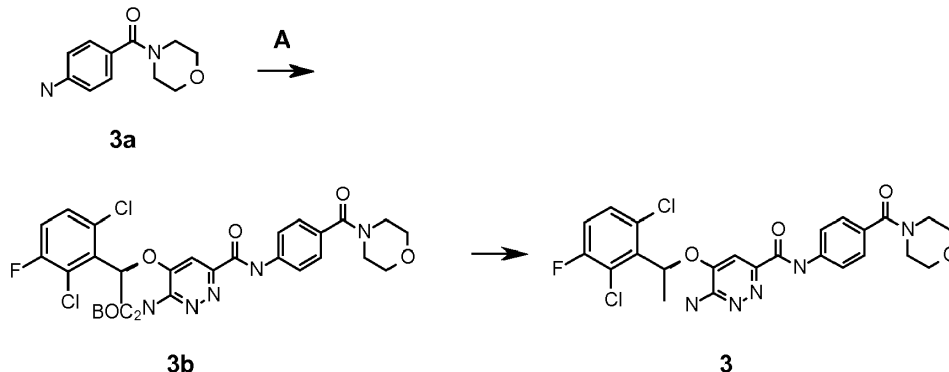


10

La síntesis fue similar a la del Ejemplo 1 (1,30 g). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ =1,86 (d, 3H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,76 (d, 3H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,33-3,47 (m, 4H) 6,31 (q, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,43-7,66 (m, 4H), 7,91 (d, 2H), 8,22 (s a, 2H), 10,81 (s, 1H), 11,22 (s a, 1H). CL-EM  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 547,1

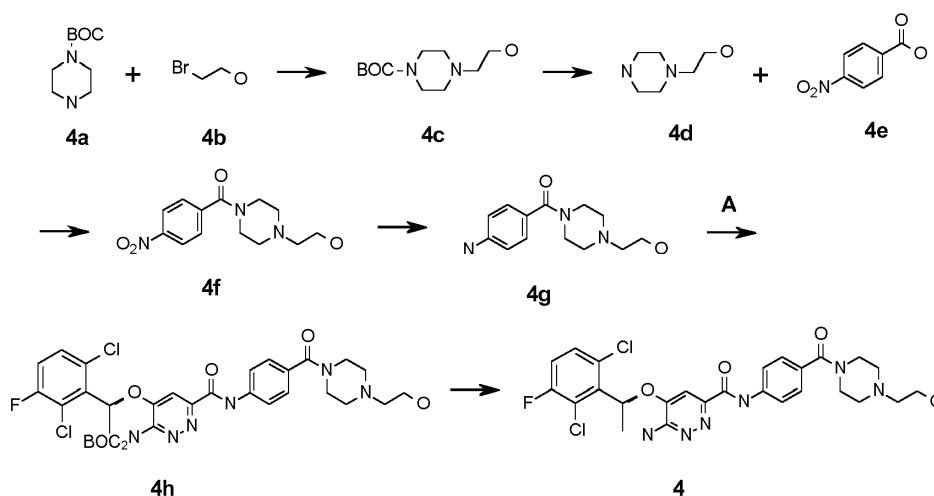
**EJEMPLO 3: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi] piridazin-3-il}-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]carboxamida**

15



La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** (60 mg, 87 % para la etapa final). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =1,90 (d, 3H), 3,58-3,72 (m, 8H), 5,40 (s, 2H), 6,25 (q, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,73-7,76 (m, 2H), 9,90 (s, 1H). CL-EM  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 534,0.

20

**EJEMPLO 4: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-{[4-(2-hidroxietil)piperazinil]carbonil}fenil)carboxamida**

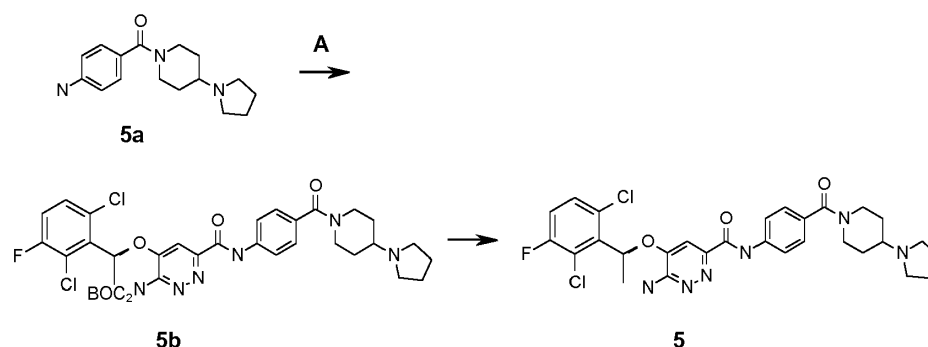
5 Etapa 1: Una mezcla de **4a** (0,5 g, 2,7 mmoles), **4b** (0,34 g, 2,7 mmoles) y  $K_2CO_3$  (0,74 g, 5,36 mmoles) en  $CH_3CN$  (25 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna proporcionando **4c** (0,4 g, 65 %).

Etapa 2: Se disolvió **4c** (400 mg, 1,74 mmoles) en una mezcla de DCM (5 ml) y TFA (1,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas y se evaporó dando **4d**.

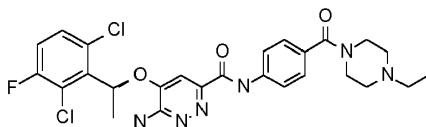
10 Etapa 3: A una disolución de **4e** (500 mg, 3 mmoles), HATU (1,71 g, 4,5 mmoles) y DIEA (1,16 g, 9 mmoles) en DMF se añadió **4d** (320 mg, 4,5 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a ta. Después de evaporarse, el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:MeOH=4:1) proporcionando **4f** (0,52 g, 79 %).

Etapa 4: A una disolución de **4f** (370 mg) en MeOH se añadió 10 % de Pd/C (200 mg). La mezcla se hidrogenó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó dando **4g** (276 mg, 86,5 %).

15 Etapa 5: El procedimiento de **4g** a **4** fue similar a aquel en el Ejemplo 1 (45 mg, 25 % a partir de **4d**). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ =1,90 (d, 3H), 2,85-2,89 (m, 6H), 3,82 (t, 6H), 5,53 (s, 2H), 6,25 (q, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,75-7,77 (m, 2H), 9,90 (s, 1H). CL-EM  $[M+H]^+$ : 577,0.

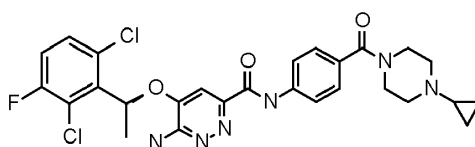
**EJEMPLO 5: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-{4-[(4-pirrolidinil)piperidil]carbonil}fenil}carboxamida**

20 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** (67 mg, 68 % para la etapa final). RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ =1,50-1,58 (m, 3H), 1,77-2,00 (m, 7H), 1,90 (d, 3H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 4H), 2,94-3,02 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,25 (q, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 4H), 7,71-7,74 (m, 2H), 9,87 (s, 1H). CL-EM  $[M+H]^+$ : 601,0.

**EJEMPLO 6: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-{4-[(4-etilpiperazinil)carbonil]fenil}carboxamida**

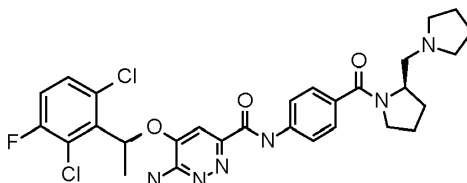
6

5 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** que proporcionó **6** (305 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,25 (t, 3H), 1,87 (d, 3H), 2,48-2,51 (m, 2H), 2,98-3,15 (m, 4H), 3,37-3,47 (m, 4H), 6,27 (q, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,43-7,64 (m, 4H), 7,90 (d, 3H), 10,76 (s, 1H), 11,07 (s a, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 560,8.

**EJEMPLO 7: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-{4-[(4-ciclopropilpiperazinil)carbonil]fenil}carboxamida**

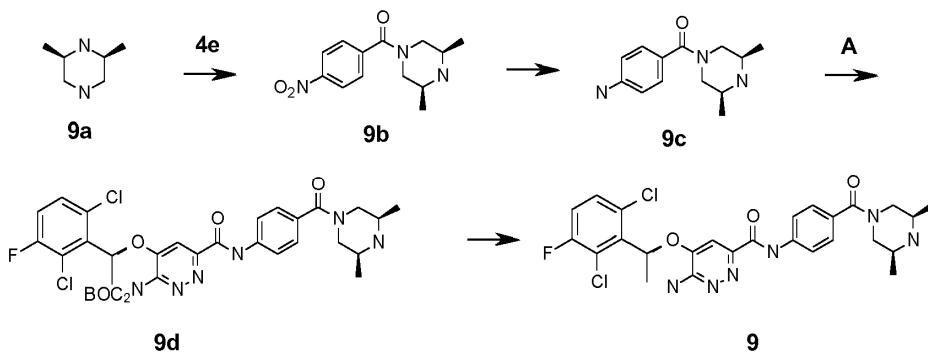
7

10 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** que proporcionó **7** (280 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=0,79 (d, 2H), 1,17 (t, 3H), 1,86 (d, 3H), 2,78-2,86 (m, 1H), 3,27-3,55 (m, 6H), 4,03-4,30 (m, 1H), 6,29 (q, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,22 (s a, 1H), 10,79 (s, 1H), 11,50 (s a, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 572,7.

**EJEMPLO 8: Síntesis de N-(4-[(2R)-2-(pirrolidinilmetil)pirrolidinil]carbonil]fenil){6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}carboxamida**

8

15 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** que proporcionó **8** (547 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,69-1,79 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 9H), 2,09-2,16 (m, 1H), 3,04-3,22 (m, 2H), 3,30-3,47 (m, 3H), 3,54-3,74 (m, 3H), 4,42-4,50 (m, 1H), 6,30 (q, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,48-7,65 (m, 4H), 7,87-7,90 (m, 2H), 8,40 (s a, 2H), 10,45 (s a, 1H), 10,79 (s, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 600,7.

**EJEMPLO 9: Síntesis de N-(4-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil]carbonil]fenil){6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}carboxamida**

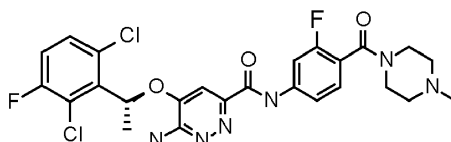
25 Etapa 1: Una disolución de **4e** (732 mg, 4,38 mmoles), HATU (2,50 g, 6,57 mmoles) y DIEA (1,13 g, 8,8 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó a t.a. durante 0,5 horas, entonces se añadió gota a gota a una disolución de **9a** (1,0 g, 8,8 mmoles) en DMF (50 ml) a 0 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la mezcla se evaporó y el

residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó dando **9b** (808 mg, 70 %).

Etapa 2: El procedimiento de **9b** a **9c** fue similar al de **4f** a **4g** que proporcionó **9c** que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

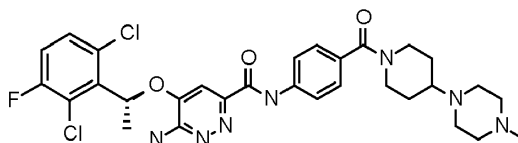
- 5 Etapa 3: La síntesis de **9** a partir de **9c** fue similar a la del **Ejemplo 1** que proporcionó **9** (125 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,25 (d, 6H), 1,86 (d, 3H), 2,95-3,16 (m, 2H), 3,46-3,60 (m, 4H), 6,30 (q, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,48-7,65 (m, 4H), 7,87 (s, 2H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 560,8.

**EJEMPLO 10: Síntesis de {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{3-fluoro-4-[(4-metilpiperazinil)carbonil]fenil}carboxamida**



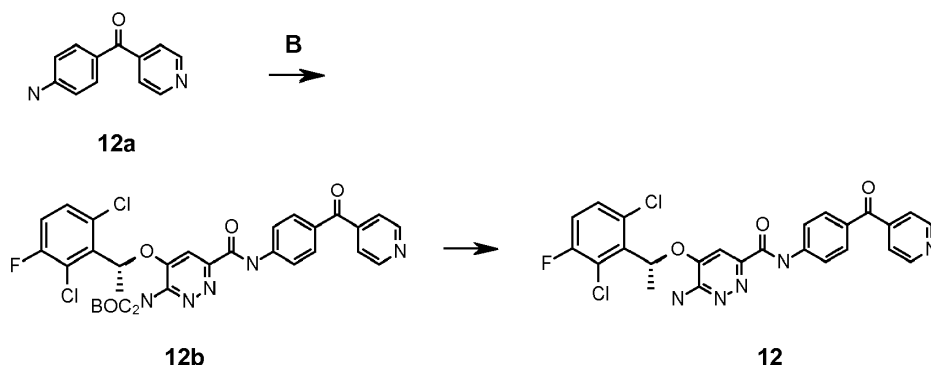
- 10 La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** que proporcionó **10** (265 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,82 (d, 3H), 2,79 (d, 3H), 2,92-3,09 (m, 2H), 3,16-3,49 (m, 4H), 3,60-3,65 (m, 1H), 4,48-4,59 (m, 1H), 6,22 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,37-7,50 (m, 2H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,74-7,87 (m, 2H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 565,2.

- 15 **EJEMPLO 11: Síntesis de {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-(4-{[4-(4-metilpiperazinil)piperidil]carbonil}fenil)carboxamida**



- La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 1** que proporcionó **11** (425 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,63-1,71 (m, 2H), 1,82 (d, 3H), 2,03-2,25 (m, 2H), 2,69-3,08 (m, 6H), 3,46-3,82 (m, 8H), 4,40-4,60 (m, 1H), 6,24 (q, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,36-7,59 (m, 4H), 7,81 (d, 2H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 630,3.

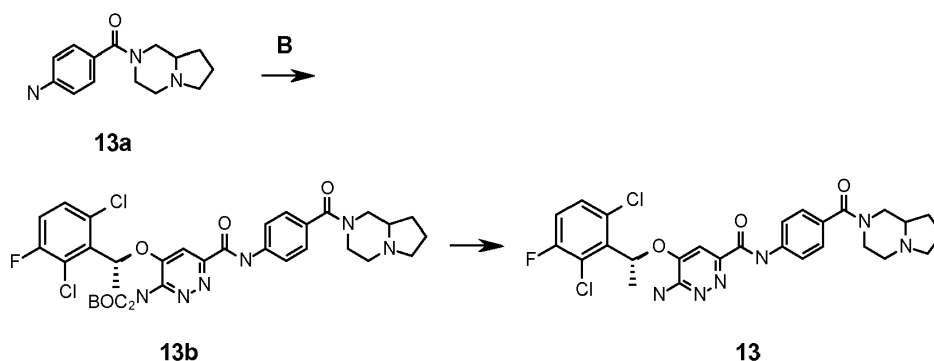
- 20 **EJEMPLO 12: Síntesis de {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-[4-(4-piridil)carbonil]fenil}carboxamida**



- 25 Etapa 1: La mezcla de **B** (567 mg, 1,04 mmoles), HATU (475 mg, 1,25 mmoles) y DIEA (216 mg, 2,08 mmoles) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, entonces se añadió **12a** (247 mg, 1,25 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:MeOH=5:1) proporcionando **12b** (260 mg, 34,4 %).

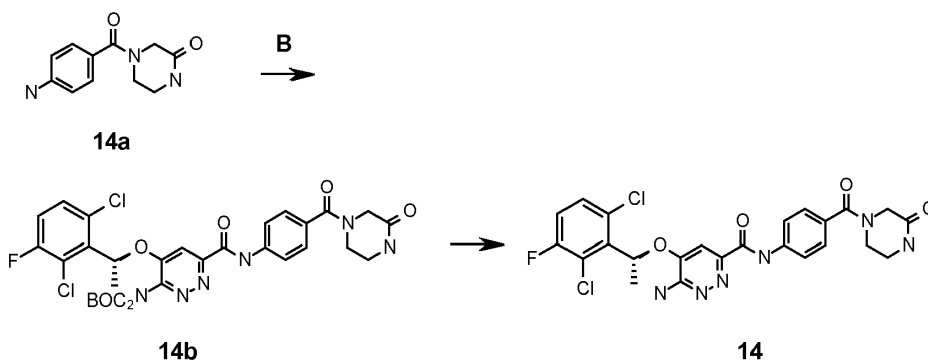
- 30 Etapa 2: La disolución de **12b** (260 mg, 0,36 mmoles) en una mezcla de DCM (10 ml) y TFA (3 ml) se agitó a t.a. durante 2 horas y se evaporó. El residuo se ajustó por Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. a pH=8 y se extrajo con DCM (10 ml×5). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se trituró con metanol y se filtró, proporcionando **12** (120 mg, 63,7 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,82 (d, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,21 (q, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,77 (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 8,80 (d, 2H), 10,95 (s, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 526,1

**EJEMPLO 13: Síntesis de {5-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4-[(3,6-diazabicyclo[4,3,0]non-3-il)carbonil]fenil}carboxamida**



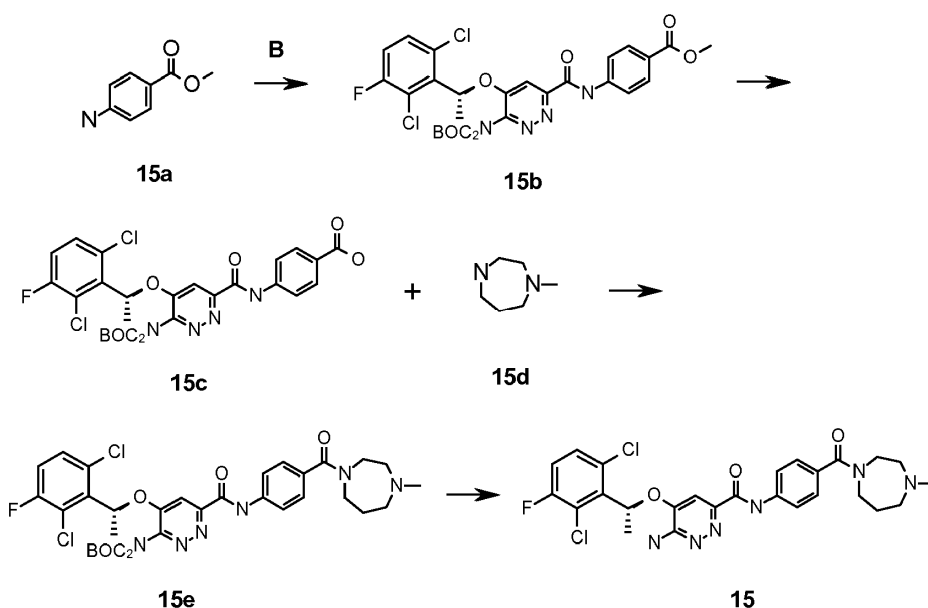
5 El procedimiento fue similar al del Ejemplo 1 (35 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,86 (d, 3H), 1,65-2,44 (m, 5H), 3,21-3,53 (m, 8H), 5,00 (s a, 2H) 6,29 (q, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,27 (s a, 2H), 10,81 (s, 1H) 11,64 (d, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 573,2.

**EJEMPLO 14: Síntesis de {5-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4-[(3-oxopiperazinil)carbonil]fenil}carboxamida**



10 El procedimiento fue similar al del Ejemplo 1 (23,3 mg). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,86 (d, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 5,55 (s a, 2H), 6,25 (q, 1H), 6,56 (q, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,32-7,47 (m, 4H), 7,78 (d, 2H), 9,92 (s, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 546,1.

**EJEMPLO 15: Síntesis de {5-[(1*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4-[(4-metil(1,4-diazaperhidropiril)carbonil]fenil}carboxamida**



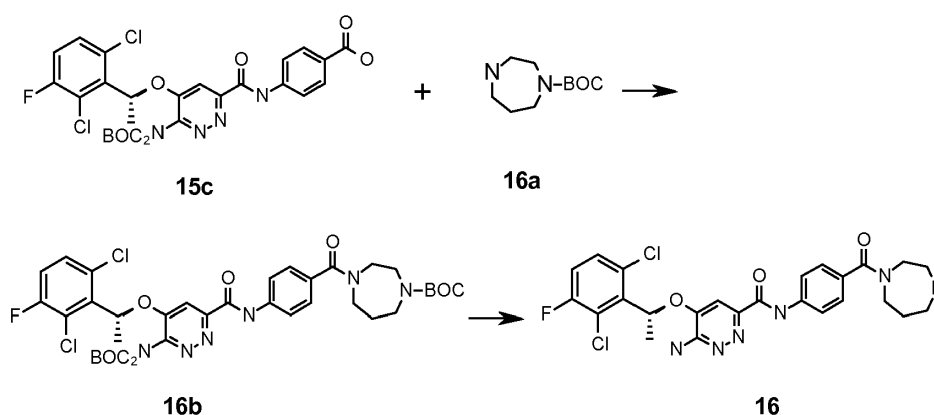
15

Etapa 1: La mezcla de **B** (1,09 g, 2,0 mmoles), HATU (0,99 g, 2,6 mmoles) y DIEA (516 mg, 4,0 mmoles) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, entonces se añadió **15a** (939 mg, 2,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA=10:1) proporcionando **15b** (1,05 g, 77,6 %).

- 5 Etapa 2: A una disolución de **15b** (1,05 g, 1,55 mmoles) en THF se añadió LiOH 1 N (1,86 ml, 1,86 mmoles). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla de reacción se acidificó por HCl 1 N hasta pH=5-6. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se extrajo con DCM (30 ml×3). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró proporcionando **15c** (0,95 g, 92,2 %).

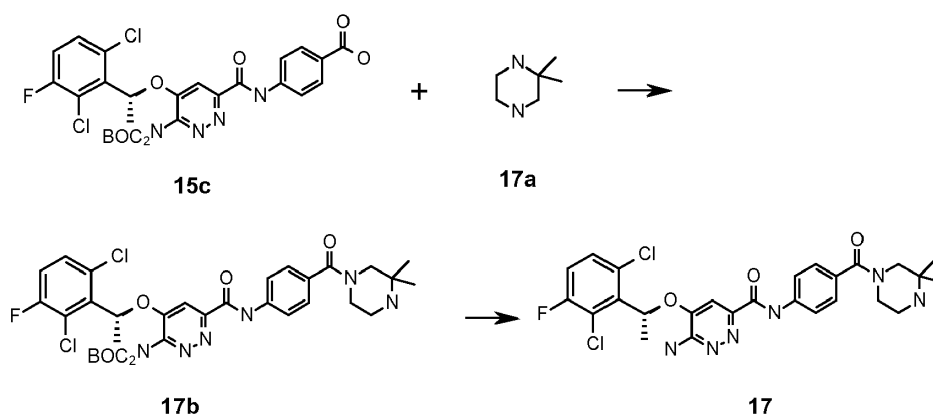
- 10 El procedimiento de **15c** a **15** fue similar al del **12a** a **12** (30 mg, rendimiento: 35,7 % a partir de **15c**). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,90 (d, 3H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,38-2,39 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 2H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 3H), 2,91-2,93 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,77-3,87 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,23 (q, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,32-7,45 (m, 4H), 7,75 (d, 2H), 9,89 (s a, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 561,2

**EJEMPLO 16: Síntesis de {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-[4-(1,4-diazaperhidroepinilcarbonil)fenil]carboxamida**

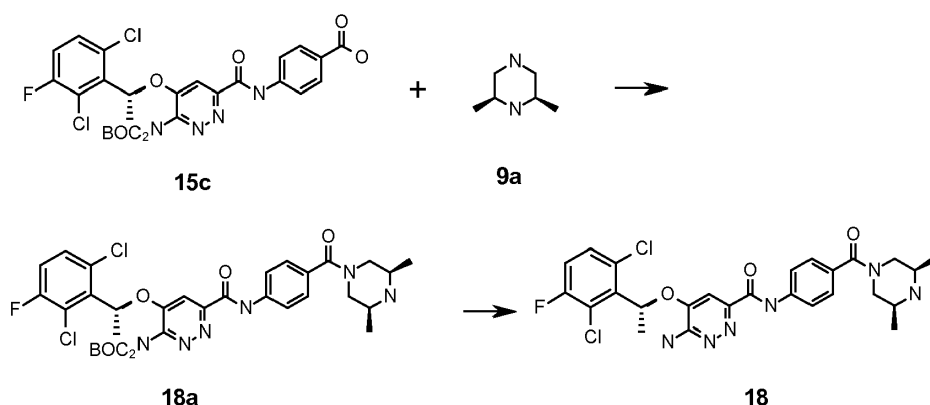


- 15 El procedimiento de **15c** a **16** fue similar al **12a** a **12** (86 mg, rendimiento: 93,9 % a partir de **15c**). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,83 (d, 3H), 1,90-2,07 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 4,66 (s a, 3H), 6,28 (q, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,41-7,54 (m, 3H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,18 (s a, 1H), 9,35 (s a, 2H), 10,75 (s, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 547,1

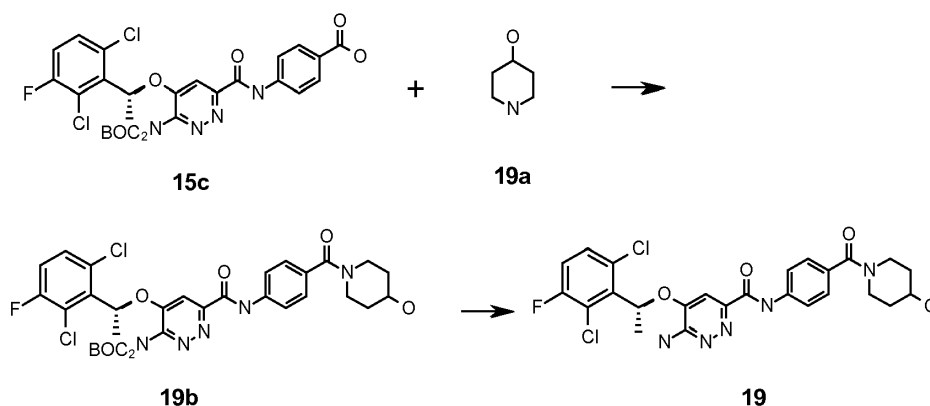
20 **EJEMPLO 17: Síntesis de {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-[4-(3,3-dimetilpiperazinil)carbonil]fenil]carboxamida**



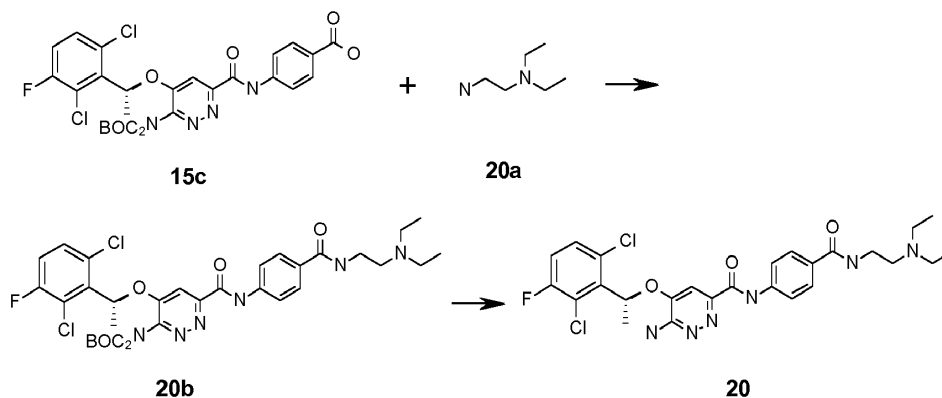
- 25 El procedimiento de **15c** a **17** fue similar al de **12a** a **12** dando 17 (37 mg, rendimiento: 28,7 % a partir de **15c**). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,41-1,70 (m, 6H), 1,89 (d, 3H), 3,17-3,21 (m, 2H), 3,68-4,01 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 6,26 (q, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,78 (d, 2H), 9,93 (s, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 561,2.

**EJEMPLO 18: Síntesis de {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil]carbonyl}fenil} carboxamida**

5 El procedimiento de **15c** a **18** fue similar al de **12a** a **12** dando **18** (31 mg, 24,6 % a partir de **15c**). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,25-1,43 (m, 6H), 1,91 (d, 3H), 3,15-3,48 (m, 4H), 3,66-3,89 (m, 0,5H), 4,55-4,78 (m, 0,5H), 5,49 (s, 2H), 6,26 (q, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,78 (d, 2H), 9,93 (s, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 561,2.

**EJEMPLO 19: Síntesis de {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4-[(4-hidroxipiperidil)carbonyl]fenil}carboxamida**

10 El procedimiento de **15c** a **19** fue similar al de **12a** a **12** dando **19** (30,3 mg, rendimiento: 30,3 % a partir de **15c**). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=1,53-1,59 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 5H), 3,21-3,33 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,93-3,99 (m, 1H), 5,89 (s a, 2H) 6,25 (q, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 4H), 7,73 (d, 2H), 9,80 (s, 1H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 548,1

**EJEMPLO 20: Síntesis de {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4-[N-(2-dietilamino)etil]carbonyl}fenil}carboxamida**

15 El procedimiento de **15c** a **20** fue similar al de **12a** a **12** dando **20** (35,4 mg, rendimiento: 35,5 % a partir de **15c**). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=1,25-1,39 (m, 6H), 1,89 (d, 3H), 3,26-3,38 (m, 6H), 3,74 (t, 2H) 6,26 (q, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 4H). CL-EM [M+H]<sup>+</sup>: 563,2.

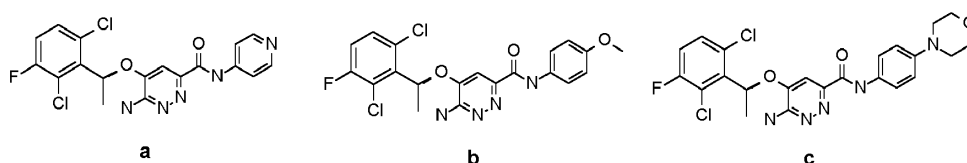


**DATOS BIOLÓGICOS****EJEMPLO 21: Ensayos bioquímicos de Met, ALK, Axl**

**Ensayos de cinasa.** Se realizaron ensayos como se describe en Fabian et al. (2005) Nature Biotechnology, vol. 23, p.329 y en Karaman et al. (2008) Nature Biotechnology, vol. 26, p. 127.

- 5 Para la mayoría de los ensayos, se cultivaron cepas del fago T7 marcadas con cinasa en paralelo en bloques de 24 pocillos en un huésped de *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se cultivaron *E. coli* hasta la fase logarítmica y se infectaron con el fago T7 de una cantidad congelada (multiplicidad de infección ~ 0,1) y se incubaron con agitación a 32 °C hasta la lisis (~90 minutos). Los lisados se centrifugaron (6.000 x g) y se filtraron (0,2 mm) para eliminar el residuo celular. Las cinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección por qPCR. Se trataron perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos de molécula pequeña biotinilados durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para ensayos de cinasa. Las perlas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), 1 % de BSA, 0,05 % de Tween 20, DTT 1 mM) para eliminar el ligando sin unir y para reducir la unión a fago no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron combinando cinasas, perlas de afinidad con ligando y compuestos de prueba en 1x tampón de unión (20 % de SeaBlock, 0,17x PBS, 0,05 % de Tween DTT 20, 6 mM). Los compuestos de prueba se prepararon como cantidades 40x en 100 % de DMSO y se diluyeron directamente en el ensayo. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 384 pocillos en un volumen final de 0,04 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (1x PBS, 0,05 % de Tween 20). Las perlas se resuspendieron entonces en tampón de elución (1x PBS, 0,05 % de Tween 20, ligando de afinidad 0,5 mM no biotinilado) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de cinasa en los eluatos se midió por qPCR.

- La mayoría de los compuestos en la presente invención son inhibidores de ALK muy potentes con valores de  $CI_{50}$  de <10 nM, y algunos a <1 nM. Algunos compuestos también mostraron una potente inhibición de c-Met y Axl con  $CI_{50}$  de <20 nM. A diferencia, compuestos similares sin la carboxamida sustituida con carbonifenilo, por ejemplo, **a** (carboxamida sustituida con piridina), **b** (carboxamida sustituida con metoxifenilo) o **c** (carboxamida sustituida con morfolinofenilo), mostraron actividades inhibitoras de ALK mucho más débiles (siendo  $CI_{50}$  >10 nM), aunque son todavía potentes inhibidores de c-Met (siendo  $CI_{50}$  <20 nM).



- También se descubrió que el enantiómero *R* es el isómero activo contra ALK. Mientras que el Ejemplo 1 mostró  $CI_{50}$  inferior a 1 nM, su isómero *S* (Ejemplo 2) fue inactivo a hasta 50 nM contra ALK en este ensayo.

Algunos compuestos en la presente invención (por ejemplo, Ejemplos 15, 16, 17, 18) fueron inhibidores de ALK más potentes que PF-2341066, y así tienen el potencial de vencer la resistencia a PF-2341066 (Tabla 3).

**Tabla 3. Actividades inhibitoras de ALK en el ensayo de Ambit ( $CI_{50}$  en nM)**

Comp	PF-2341066	Ej. 1	Ej. 13	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
$CI_{50}$	>2	<1	<1	<1	<1	<1	<1

- 35 Numerosos compuestos de la presente invención demuestran muy buena potencia. Además, algunos compuestos (por ejemplo, Ej. 16 y 18) son más potentes que los compuestos desvelados en el documento WO 2009/154769. Por ejemplo, el Ejemplo 6 del documento WO 2009/154769 mostró  $CI_{50}$  de 17 nM en este ensayo, en comparación con <1 nM para los Ejemplos 16 y 18 en la presente invención.

**EJEMPLO 22: Ensayo de viabilidad celular de células tumorales con proteínas de fusión de ALK**

- 40 Para los experimentos de viabilidad, se sembraron células tumorales con proteínas de fusión de ALK (H3122, H2228) en placas de 96 pocillos al 25 %-33 % de confluencia y se expusieron a fármacos solos o en combinación al día siguiente. 72 horas después de la adición de fármaco, se añadió Cell Titer Blue Reagent (Promega, Madison, WI) y la fluorescencia se midió en un espectrofotómetro Spectramax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) según las instrucciones del fabricante. Todos los puntos experimentales se establecieron en repeticiones sextuplicadas y se realizaron al menos dos veces independientes. Las  $CI_{50}$  se calcularon usando GraphPad Prism versión 5 para Windows. Las curvas se ajustaron usando un modelo de regresión no lineal con una fórmula de log (inhibidor) frente a respuesta.

En el ensayo de viabilidad celular, algunos compuestos en la presente invención (por ejemplo, Ejemplos **16**, **18**) fueron más potentes en inhibir el crecimiento de células tumorales H3122 y H2228 que PF-2341066, y así tienen el potencial de vencer la resistencia a PF-2341066 (**Tabla 4**).

**Tabla 4. Inhibición del crecimiento de células tumorales H3122 y H2228 (CI<sub>50</sub> en nM)**

Compuesto	PF-2341066	Ej. 1	Ej. 16	Ej. 18
H3122	>150	<50	<30	<30
H2228	>150	<100	<100	<100

5

Numerosos compuestos de la presente invención demuestran potencia muy buena. Además, los Ej. 16 y 18 de la presente invención son más potentes que los Ejemplos 25 y 26 desvelados en el documento WO 2009/154769 que mostró CI<sub>50</sub> de 50 nM en este ensayo.

#### **EJEMPLO 23: Ensayo de apoptosis celular de células tumorales con proteínas de fusión de ALK**

10 Para los experimentos de apoptosis, se sembraron células en placas 12 de pocillos al 25 % de confluencia y se trataron por triplicado con ALK TKI. 72 h después de la adición de fármaco, las células se recogieron, se lavaron en PBS y se tiñeron con annexin V y yoduro de propidio según las instrucciones del fabricante (Vybrant Apoptosis Assay Kit, Invitrogen, Carlsbad, CA). Los datos se recogieron en un FACSCanto II (BD Biosciences, San Jose, CA) y se procesaron usando el software de análisis de citometría de flujo WinList (Verity Software, Topsham, ME).

15 En el ensayo de apoptosis, el Ejemplo 1 fue más eficaz en inducir la apoptosis en células H3122 que PF-2341066 a la misma concentración (**Figura 1**).

#### **Ejemplo 24. Ensayo de fosforilación de receptores c-Met**

20 Se usan células A549 en este ensayo. Las células se siembran a una densidad de 40.000 células/pocillo en el medio de crecimiento (RPMI + 10 % de FBS) en placas de 24 pocillos y se cultivan durante la noche a 37 °C para la unión. Las células se exponen al medio de privación (RPMI + 1 % de BSA). Las diluciones de los compuestos de prueba se añaden a las placas y se incuban a 37 °C durante 1 hora. Las células se enfrían entonces hasta temperatura ambiente durante 15 min, seguido de estimulación con 40 ng/ml de HGF durante 15 minutos. Las células se lavan una vez con PBS frío en hielo y entonces se lisan con 110 ul/pocillo de tampón de lisis (Cell Signaling N.º 9803 +0,2 % de inhibidor de la proteasa, Sigma P1860) durante 1 hora a 4 °C. Los lisados celulares se transfieren a tubos de microcentrifuga y se centrifugan a 10000 rpm durante 10 min a 4 °C y HGFR fosforilado se cuantifica por el kit de ELISA Human Phospho-HGF R/c-Met (R&D, DYC2480) según las instrucciones del fabricante.

#### **Ejemplo 25. Estabilidad de microsomas humanos**

30 Se incuban microsomas de hígado humano reunidos (1 mg/ml) a 37 °C en tampón fosfato (pH 7,4) con el compuesto de prueba (1 µM). La reacción se empieza con la adición de NADPH (concentración final 1 mM). Las incubaciones se detienen después de 0, 5, 10, 20, 40, 60 minutos con la adición de disolvente orgánico. Las muestras extinguidas se analizan para el compuesto de prueba sin cambiar por detección por CL/EM/EM. El porcentaje de renovación se determina por la relación de la cantidad (área pico) de compuesto de prueba sin cambiar que queda en las muestras incubadas con la cantidad de compuesto de prueba sin cambiar en muestras no incubadas (0 minutos). La semivida se calcula basándose en los datos de porcentaje de recuperación.

35 En este ensayo, el Ejemplo **16** (un compuesto de fórmula III con n=2) y el Ejemplo **18** (un compuesto de fórmula III siendo R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> metilo) tuvieron semivida más larga que el compuesto análogo, Ejemplo 25, como se ha desvelado en el documento WO 2009/154769.

#### **Ejemplo 26. Penetración en el cerebro**

40 Para determinar si un compuesto pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BBB), se dosifican ratones con el compuesto de prueba. Dos horas después de la dosificación, los ratones se sacrifican y se recogen y analizan sangre y tejidos cerebrales para la concentración de compuesto de prueba. La penetración en el cerebro se define como la relación de la concentración de compuesto en los tejidos cerebrales con respecto a aquella en plasma.

45 En este ensayo, el Ejemplo **18** (un compuesto de fórmula III siendo R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> metilo y siendo R<sub>11</sub> hidrógeno) tuvo penetración en el cerebro más alta que el Ejemplo **1** siendo R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> hidrógeno y siendo R<sub>11</sub> metilo, sugiriendo que es más probable que el Ejemplo 18 inhiba ALK en el cerebro que el Ejemplo **1**.

**Ejemplo 27.** Eficacia antitumoral *in vivo* de crizotinib (PF-1066) y el Ejemplo 18 en el modelo de tumor intracraneal SH-SY5Y

5 **Método:** Se anestesiaron ratones sin pelo Balb/C por inyección i.p. de pentobarbital sódico (100 mg/kg de peso corporal). Se inyectaron un millón de células SH-SY5Y en un volumen de 10 µl de medio de cultivo completo en la región del putamen caudado usando un aparato estereotáctico para animales pequeños. En el 7º día después de la implantación, los ratones portadores de tumor se asignaron a 4 grupos, se administraron PF-1066, Ejemplo 18 dosis baja, Ejemplo 18 dosis alta y vehículo dos veces al día (BID) por sonda nasogástrica oral, el tratamiento no se detuvo hasta que el animal murió. Se observaron y se registraron la supervivencia y peso corporal del animal.

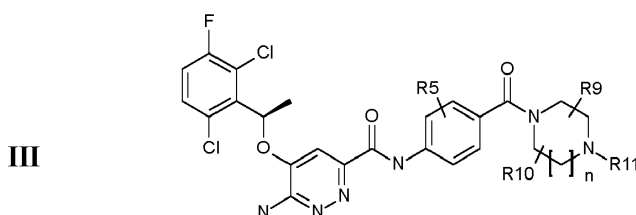
10 **Resultado:** Después del tratamiento continuo, la mediana del tiempo de supervivencia (MST) del grupo de control de vehículo, PF-1066 a 50 mg/kg dos veces al día (BID), Ejemplo 18 a 25 y 50 mg/kg BID son 25 días, 28 días, 25 días y 34,5 días ( $P < 0,01$ ), respectivamente. Así, el Ejemplo 18 prolongó la vida de estos ratones portadores de tumor a 50 mg/kg BID con significación estadística, mientras que crizotinib prolongó ligeramente la vida a la misma dosis pero sin significación estadística.

15 Aunque los presentes inventores han descrito varias realizaciones de la presente invención, es evidente que los ejemplos básicos de los presentes inventores pueden alterarse proporcionando otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención va a definirse por las reivindicaciones adjuntas en vez de por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

20 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento están de acuerdo con el significado comúnmente conocido para un experto habitual en la materia.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula III:



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

5 n es 0-2;

R<sub>5</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno independientemente H, alquilo o Z<sup>1</sup>;

R<sub>9</sub> es alquilo;

R<sub>10</sub> es H, alquilo o Z<sup>1</sup>;

10 cada Z<sup>1</sup> es independientemente halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 1,2-metilendioxi, C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, S(O)R<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, R<sup>16</sup>, oxo, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>15</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, donde cada m es independientemente 0-6;

cada R<sup>15</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

15 cada R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

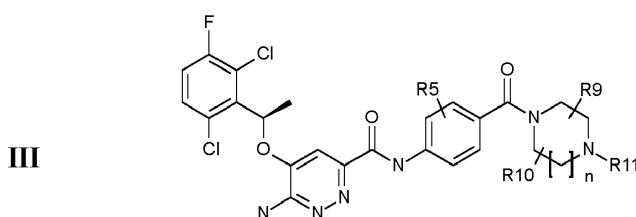
cada R<sup>17</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado de los siguientes:

20 {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4-[(3,3-dimetilpiperazinil)carbonil]fenil}carboxamida; y

{5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il}-N-{4-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)carbonil]fenil}carboxamida.

3. Un compuesto de fórmula III



25

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

n es 2;

R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> son cada uno independientemente H, alquilo o Z<sup>1</sup>;

30 cada Z<sup>1</sup> es independientemente halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 1,2-metilendioxi, C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, S(O)R<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, R<sup>16</sup>, oxo, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>15</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, donde cada m es independientemente 0-6;

cada R<sup>15</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

cada R<sup>17</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

- 5 4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto está seleccionado de los siguientes:
- {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il]-N-[4-[(4-metil(1,4-diazaperhidroepinil)carbonil]fenil]carboxamida; y
- {5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-aminopiridazin-3-il]-N-[4-(1,4-diazaperhidroepinilcarbonil)fenil]carboxamida.
- 10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en el que R<sub>11</sub> es hidrógeno.
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 5, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto.
7. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 5, y un vehículo aceptable.
- 15 8. El compuesto para su uso de la reivindicación 6, en el que la enfermedad está mediada por c-met, ron, Axl o ALK o sus proteínas de fusión tales como las cinasas EML4-ALK y NPM-ALK, o las alteraciones de una o más de las cinasas c-met, ron, Axl y ALK.
9. El compuesto para su uso de la reivindicación 6, en el que la enfermedad es cáncer o una enfermedad de proliferación.
- 20 10. El compuesto para su uso de la reivindicación 9, en el que la enfermedad es cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovario, estómago, piel y de huesos, cáncer gástrico, de mama, pancreático, glioma, linfoma, neuroblastoma y carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.
- 25 11. El compuesto para su uso de la reivindicación 6, en el que la enfermedad es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resistente al tratamiento por PF-2341066.
12. El compuesto para su uso de la reivindicación 6, en el que la enfermedad es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con metástasis cerebral.
- 30 13. El compuesto para su uso de la reivindicación 6, en el que la enfermedad es a) una enfermedad neurológica; b) una enfermedad psiquiátrica; c) adicción o abuso de cocaína, tabaco o alcohol; d) obesidad; e) diabetes; o f) enfermedades cardiovasculares.
14. El compuesto para su uso de la reivindicación 13, en el que la enfermedad psiquiátrica es esquizofrenia, depresión y abuso de sustancias, o enfermedades relacionadas.