

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 377**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2006 PCT/US2006/048241**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2007 WO07075567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2006 E 06847749 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 1966214**

54 Título: **Triazolopiridazinas como moduladores de tirosina cinasas**

30 Prioridad:

21.12.2005 US 752634 P

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

16.05.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**LU, TIANBAO;
ALEXANDER, RICHARD;
CONNORS, RICHARD, W.;
CUMMINGS, MAXWELL, D.;
GALEMMO, ROBERT, A.;
HUFNAGEL, HEATHER, RAE;
JOHNSON, DANA, L.;
KHALIL, EHAB;
LEONARD, KRISTI, A.;
MARKOTAN, THOMAS, P.;
MARONEY, ANNA, C.;
SECHLER, JAN, L.;
TRAVINS, JEREMY, M. y
TUMAN, ROBERT, W.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 612 377 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

Triazolopiridazinas como moduladores de tirosina cinasas

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. para la patente N.º 60/752.634, presentada el 21 de diciembre de 2005.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos novedosos que actúan como moduladores de proteínas tirosina cinasas. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos novedosos que actúan como inhibidores de c-Met.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a triazolopiridazinas como inhibidores de tirosina cinasas, que incluyen c-Met. Se ha informado de triazolopiridazinas con propiedades terapéuticas útiles: los documentos US 5278161 y US 2003181455 informan de triazolopiridazinas como inhibidores de renina; el documento US 6355798 informa de triazolopiridazinas como inhibidores de GABA y ligandos de receptores de GABAA, respectivamente; los documentos WO 2005002590 y US 2005096322 informan de triazolopiridazinas ya que median en aumentos en la masa ósea; el documento US 2004192696 informa de triazolopiridazinas como útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección. Los laboratorios académicos han informado de experimentos con triazolopiridazinas en los siguientes: Science of Synthesis (2002), 12, 15-225, Heterocycles (2003), 61, 105-112, Heterocycles (2002), 57(11), 2045-2064, Journal of Heterocyclic Chemistry (1998), 35(6), 1281-1284, y Tetrahedron (1999), 55(1), 271-278.

También son dignos de mencionar los documentos US 4810705; DE 2222834 (equivalente US 3823137); DE 2147013 (equivalente US 3919200); DE 2113438; DE 2030581 (equivalente US 3823137); DE 1670160 (US 3506656); DE 1545598 (equivalente US 3483193); DE 2161587; DE 4309285; WO 2004021984; US 2004147568; JP 63199347; WO 1999037303; US 6297235; US 6444666; WO 2001034603; WO 2004017950; CA 2132489; WO 2004058769; US 2004192696 WO 2003074525; WO 2003032916; solicitud de patente japonesa número 62-147775; US 4260755; WO 2002012236; EP 464572; EP 404190; EP 156734; WO 200501005; WO 2005004607; WO 2005004808; WO 2003074525; JP 63310891 y El Massry, Abdel Moneim; Amer, Adel, "Synthesis of new s-triazolo[4,3-b]pyridazines," Heterocycles (1989), 29(10), 1907-14; Amer, Adel; El Massry, Abdel Moneim; Badawi, Mohamed; Abdel-Rahman, Mohamed, M.; El Sayed, Safaa A. F., "Synthetic reactions and structural studies of heterocycles containing nitrogen. Part 14. Dehydration of 2-(2-arylethyl)-2-hydroxy-4-oxopentanoic acids and their hydrazones to form heterocycles," Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung (1997), 339(1), 20-25; Legraverend, Michel; Bisagni, Emile; Lhoste, Jean Marc, "Synthesis of s-triazolo[4,3-b]pyridazine C-nucleosides (1)," Journal of Heterocyclic Chemistry (1981), 18(5), 893-8; Albright, J. D.; Moran, D. B.; Wright, W. B., Jr.; Collins, J. B.; Beer, B.; Lipka, A. S.; Greenblatt, E. N., "Synthesis and anxiolytic activity of 6-(substituted-phenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazines," Journal of Medicinal Chemistry (1981), 24(5), 592-600; How, Pow-Yui; Parrick, John, "Thermal cyclization of pyridazinyldiazones to give s-triazolo[4,3-b]pyridazines and pyridazino[2,3-a]benzimidazole," Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1976), (13), 1363-6; Lundina, I. B.; Frolova, N. N.; Postovskii, I. Ya.; Bedrin, A. V.; Vereshchagina, N. N., "Synthesis and study of the antitubercular activity of 2-(5-nitro-2-furyl)vinyl derivatives of pyridazine and s-triazolo[4,3-b]pyridazine," Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1972), 6(4), 13-17; Sircar, Ila, "Synthesis of new 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazines and related compounds," Journal of Heterocyclic Chemistry (1985), 22(4), 1045-8; Bratusek, Urska et al., "The synthesis of N-phthaloyl-azatryptophan derivatives," Acta Chimica Slovenica (1996), 43(2), 105-117; Sala, Martin et al., "Synthesis of 3-(a- and b-D-arabinofuranosyl)-6-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine," Carbohydrate Research (2003), 338(20), 2057-2066; Cucek, Karmen et al., "Synthesis of novel [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazines," ARKIVOC (Gainesville, FL, Estados Unidos) [archive informático en línea] (2001), (5), 79-86, URL: <http://www.arkat-usa.org/ark/journal/Volume2/Part3/Tisler/MT-161/MT-161.pdf>; Svete, Jurij et al., "A simple one pot synthesis of 1-(s-triazolo[4,3-x]azinyl-3)-substituted polyols," Journal of Heterocyclic Chemistry (1997), 34(4), 1115-1121; Kosary, Judit et al., "Preparation of new [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazines. Part 12: Studies in the field of pyridazine compounds," Pharmazie (1983), 38(6), 369-71; Kosary, J. et al., "Studies in the field of pyridazine compounds. II. Derivatives of [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine-3-carboxylic acid," Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae (1980), 103(4), 405-13; Stanovnik, B. et al., "Product class 1: pyrazoles," Science of Synthesis (2002), 12, 15-225; Vranicar, Lidija et al., "Transformation of N-(5-acetyl-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)benzamide with hydrazines in the presence of an acidic catalyst," Heterocycles (2003), 61, 105-112; Bratusek, Urska et al., "Synthesis and reactivity of (Z)-3-benzoylamino-4-dimethylamino-2-oxo-3-butene. Preparation of 1-aryl- and 1-heteroaryl-substituted 4-benzoylamino-5-methyl-1H-pyrazoles," Heterocycles (2002), 57(11), 2045-2064; Bratusek, Urska et al., "Transformation of 4-[1-(dimethylamino)ethylidene]-2-phenyl-5(4H)-oxazolone into methyl 2-(benzoylamino)-3-oxobutanoate. The synthesis of 1-substituted 4-(benzoylamino)-3-methyl-5(2H)-pyrazolones," Journal of Heterocyclic Chemistry (1998), 35(6), 1281-1284; Vranicar, Lidija et al., "2H-Pyran-2-ones as synthons for (E)- α,β -didehydroamino acid derivatives," Tetrahedron (1999), 55(1), 271-278.

Las proteínas cinasas son componentes enzimáticos de las vías de transducción de señales que catalizan la transferencia del fosfato terminal de ATP al grupo hidroxilo de restos de tirosina, serina y/o treonina de proteínas. Así, los compuestos que inhiben las funciones de proteínas cinasas son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de la activación de proteínas cinasas. La expresión en exceso o la expresión inapropiada de proteínas cinasas normales o mutantes en mamíferos ha sido un tópico de amplio estudio y se ha demostrado que desempeña una función significativa en el desarrollo de muchas enfermedades, que incluyen diabetes, angiogénesis, psoriasis, reestenosis, enfermedades oculares, esquizofrenia, artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y cáncer. También se ha estudiado el beneficio cardiotónico de la inhibición de cinasas. En resumen, los inhibidores de proteínas cinasas tienen utilidad particular en el tratamiento de enfermedad humana y animal.

El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (también conocido como factor de dispersión), c-Met, es una tirosina cinasa de receptor que regula la proliferación celular, morfogénesis y motilidad. El gen c-Met se traduce en una proteína de 170 kD que se procesa en un receptor de la superficie celular compuesto de una subunidad β transmembranaria de 140 kD y una subunidad α extracelular glucosilada de 50 kD.

Mutaciones en c-Met, expresión en exceso de c-Met y/o HGF/SF, expresión de c-Met y HGF/SF por la misma célula, y expresión en exceso y/o aberrante de la señalización de c-Met están presentes en una variedad de tumores sólidos humanos y se cree que participan en la angiogénesis, desarrollo, invasión y metástasis tumoral.

Líneas celulares con activación de c-Met incontrolada, por ejemplo, son tanto altamente invasivas como metastásicas. Una diferencia notable entre células normales y transformadas que expresan el receptor c-Met es que la fosforilación del dominio de tirosina cinasa en células tumorales es frecuentemente independiente de la presencia de ligando.

Se han identificado mutaciones/alteraciones de c-Met en varias enfermedades humanas, que incluyen tumores y cánceres - por ejemplo, carcinomas renales papilares humanos hereditarios y esporádicos, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma gástrico, glioma, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma testicular, carcinoma de células basales, carcinoma hepático, sarcoma, mesotelioma pleural maligno, melanoma, mieloma múltiple, osteosarcoma, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma sinovial, carcinoma tiroideo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de células transitorias de la vejiga urinaria, carcinoma testicular, carcinoma de células basales, carcinoma de hígado - y leucemias, linfomas y mielomas - por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrófila crónica (CNL), leucemia aguda no diferenciada (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de linfocitos T del adulto, AML con mielodisplasia trilineaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDSs), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM), sarcoma mieloide, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin).

Véanse Maulik G, Shrikhande A, Kijima T, Ma PC, Morrison PT, Salgia R., Role of the hepatocyte growth factor receptor, c-Met, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002 Feb;13(1):41-59, y citas en su interior: Bieche, M.H. Champeme and R. Lidereau, Infrequent mutations of the MET gene in sporadic breast tumours (letter). *Int. J. Cancer* 82 (1999), pp. 908-910; R.L. Camp, E.B. Rimm and D.L. Rimm, Met expression is associated with poor outcome in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 86 (1999), pp. 2259-2265; L. Nakopoulou, H. Gakiopoulou, A. Keramopoulos et al., c-met tyrosine kinase receptor expression is associated with abnormal beta-catenin expression and favourable prognostic factors in invasive breast carcinoma. *Histopathology* 36 (2000), pp. 313-325; C. Liu, M. Park and M.S. Tsao, Over-expression of c-met proto-oncogene but not epidermal growth factor receptor or c-erbB-2 in primary human colorectal carcinomas. *Oncogene*. 7 (1992), pp. 181-185; K. Umeki, G. Shiota and H. Kawasaki, Clinical significance of c-met oncogene alterations in human colorectal cancer. *Oncology* 56 (1999), pp. 314-321; H. Kuniyasu, W. Yasui, Y. Kitadai et al., Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 189 (1992), pp. 227-232; H. Kuniyasu, W. Yasui, H. Yokozaki et al., Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas. *Int. J. Cancer* 55 (1993), pp. 72-75; W.S. Park, R.R. Oh, Y.S. Kim et al., Absence of mutations in the kinase domain of the Met gene and frequent expression of Met and HGF/SF protein in primary gastric carcinomas. *Apmis* 108 (2000), pp. 195-200; J.H. Lee, S.U. Han, H. Cho et al., A novel germ line juxtamembrane Met mutation in human gastric cancer. *Oncogene* 19 (2000), pp. 4947-4953; T. Moriyama, H. Kataoka, H. Tsubouchi et al., Concomitant expression of hepatocyte growth factor (HGF), HGF activator and c-met genes in human glioma cells in vitro. *FEBS Lett.* 372 (1995), pp. 78-82; Y.W. Moon, R.J. Weil, S.D. Pack et al., Missense mutation of the MET gene detected in human glioma. *Mod. Pathol.* 13 (2000), pp. 973-977; M. Di Renzo, M. Olivero, T. Martone et al., Somatic mutations of the met oncogene are selected during metastatic spread of human HNSC carcinomas. *Oncogene* 19 (2000), pp. 1547-1555; K. Suzuki, N. Hayashi, Y. Yamada et al., Expression of the c-met proto-oncogene in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 20 (1994), pp. 1231-1236; W.S. Park, S.M. Dong, S.Y. Kim et al., Somatic mutations in the kinase domain of the Met/hepatocyte growth factor receptor gene in childhood hepatocellular carcinomas. *Cancer Res.* 59 (1999), pp. 307-310; L. Schmidt, K. Junker, G. Weirich et al., Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical novel mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer Res.* 58 (1998), pp. 1719-1722; J. Fischer, G. Palmedo, R. von Knobloch et al., Duplication

and over-expression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene*. 17 (1998), pp. 733-739; Z. Zhuang, W.S. Park, S. Pack et al., Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 20 (1998), pp. 66-69; M. Olivero, G. Valente, A. Bardelli et al., Novel mutation in the ATP-binding site of the MET oncogene tyrosine kinase in a HPRCC family. *Int. J. Cancer* 82 (1999), pp. 640-643; L. Schmidt, K. Junker, N. Nakaigawa et al., Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 18 (1999), pp. 2343-2350; M. Jucker, A. Gunther, G. Gradl et al., The Met/hepatocyte growth factor receptor (HGFR) gene is over-expressed in some cases of human leukemia and lymphoma. *Leuk. Res.* 18 (1994), pp. 7-16; E. Tolnay, C. Kuhnen, T. Wiethage et al., Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor c-Met are over-expressed and associated with an increased microvessel density in malignant pleural mesothelioma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 124 (1998), pp. 291-296; J. Klominek, B. Baskin, Z. Liu et al., Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates chemotaxis and growth of malignant mesothelioma cells through c-met receptor. *Int. J. Cancer* 76 (1998), pp. 240-249; Thirkettle, P. Harvey, P.S. Hasleton et al., Immunoreactivity for cadherins, HGF/SF, met, and erbB-2 in pleural malignant mesotheliomas. *Histopathology* 36 (2000), pp. 522-528; P.G. Natali, M.R. Nicotra, M.F. Di Renzo et al., Expression of the c-Met/HGF receptor in human melanocytic neoplasms: demonstration of the relationship to malignant melanoma tumour progression. *Br. J. Cancer* 68 (1993), pp. 746-750; O. Hjertner, M.L. Torgersen, C. Seidel et al., Hepatocyte growth factor (HGF) induces interleukin-11 secretion from osteoblasts: a possible role for HGF in myeloma-associated osteolytic bone disease. *Blood* 94 (1999), pp. 3883-3888; C. Liu and M.S. Tsao, In vitro and in vivo expression of transforming growth factor-alpha and tyrosine kinase receptors in human non-small-cell lung carcinomas. *Am. J. Pathol.* 142 (1993), pp. 1155-1162; M. Olivero, M. Rizzo, R. Madeddu et al., Over-expression and activation of hepatocyte growth factor/scatter factor in human non-small-cell lung carcinomas. *Br J. Cancer* 74 (1996), pp. 1862-1868; E. Ichimura, A. Maeshima, T. Nakajima et al., Expression of c-met/HGF receptor in human non-small cell lung carcinomas in vitro and in vivo and its prognostic significance. *Jpn. J. Cancer Res.* 87 (1996), pp. 1063-1069; Takanami, F. Tanana, T. Hashizume et al., Hepatocyte growth factor and c-Met/hepatocyte growth factor receptor in pulmonary adenocarcinomas: an evaluation of their expression as prognostic markers. *Oncology* 53 (1996), pp. 392-397; J.M. Siegfried, L.A. Weissfeld, J.D. Luketich et al., The clinical significance of hepatocyte growth factor for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac. Surg.* 66 (1998), pp. 1915-1918; M. Tokunou, T. Niki, K. Eguchi et al., c-MET expression in myofibroblasts: role in autocrine activation and prognostic significance in lung adenocarcinoma. *Am J. Pathol.* 158 (2001), pp. 1451-1463; R. Ferracini, M.F. Di Renzo, K. Scotlandi et al., The Met/HGF receptor is over-expressed in human osteosarcomas and is activated by either a paracrine or an autocrine circuit. *Oncogene* 10 (1995), pp. 739-749; M.F. Di Renzo, M. Olivero, D. Katsaros et al., Over-expression of the Met/HGF receptor in ovarian cancer. *Int. J. Cancer* 58(1994), pp. 658-662; H.M. Sowter, A.N. Corps and S.K. Smith, Hepatocyte growth factor (HGF) in ovarian epithelial tumour fluids stimulates the migration of ovarian carcinoma cells. *Int. J. Cancer* 83 (1999), pp. 476-480; M. Ebert, M. Yokoyama, H. Friess et al., Co-expression of the c-met proto-oncogene and hepatocyte growth factor in human pancreatic cancer. *Cancer Res.* 54 (1994), pp. 5775-5778; L.L. Pisters, P. Troncoso, H.E. Zhau et al., c-met proto-oncogene expression in benign and malignant human prostate tissues. *J. Urol.* 154 (1995), pp. 293-298; P.A. Humphrey, X. Zhu, R. Zarnegar et al., Hepatocyte growth factor and its receptor (c-MET) in prostatic carcinoma. *Am J. Pathol.* 147 (1995), pp. 386-396; K. Rygaard, T. Nakamura, M. Spang-Thomsen et al., Expression of the proto-oncogenes c-met and c-kit and their ligands, hepatocyte growth factor/scatter factor and stem cell factor, in SCLC cell lines and xenografts. *Br J. Cancer* 67 (1993), pp. 37-46; Y. Oda, A. Sakamoto, T. Saito et al., Expression of hepatocyte growth factor (HGF)/scatter factor and its receptor c-MET correlates with poor prognosis in synovial sarcoma. *Hum. Pathol.* 31 (2000), pp. 185-192; M.F. Di Renzo, M. Olivero, G. Serini et al., Over-expression of the c-MET/HGF receptor in human thyroid carcinomas derived from the follicular epithelium. *J. Endocrinol. Invest* 18 (1995), pp. 134-139; K. Gohji, M. Nomi, Y. Niitani et al., Independent prognostic value of serum hepatocyte growth factor in bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000), pp. 2963-2971.

Debido a la función de señalización de HGF/SF-Met aberrante en la patogénesis de diversos cánceres humanos, los inhibidores de la tirosina cinasa del receptor c-Met tienen amplias aplicaciones en el tratamiento de cánceres en los que la actividad de Met contribuye al fenotipo invasivo/metastásico, que incluyen aquellos en los que c-Met no se expresa en exceso o se altera de otro modo. Los inhibidores de c-Met también inhiben la angiogénesis y, por tanto, se cree que tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades asociadas a la formación de nueva vasculatura, tal como reumatoides, artritis, retinopatía. Véase, Michieli P, Mazzone M, Basilico C, Cavassa S, Sottile A, Naldini L, Comoglio PM. Targeting the tumor and its microenvironment by a dual-function decoy Met receptor. *Cancer Cell*. 2004 Jul;6(1):61-73.

También se cree que la expresión en exceso de c-Met es un factor pronóstico potencialmente útil para el pronóstico de ciertas enfermedades, tales como, por ejemplo, cáncer de mama, carcinoma de pulmón no de células pequeñas, neoplasias endocrinas pancreáticas, cáncer de próstata, adenocarcinoma de esófago, cáncer colorrectal, carcinoma de las glándulas salivales, linfoma difuso de linfocitos B grandes y carcinoma de endometrio.

Véanse Herrera LJ, El-Hefnawy T, Queiroz de Oliveira PE, Raja S, Finkelstein S, Gooding W, Luketich JD, Godfrey TE, Hughes SJ., The HGF Receptor c-Met Is Overexpressed in Esophageal Adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2005 Jan;7(1):75-84; Zeng Z, Weiser MR, D'Alessio M, Grace A, Shia J, Paty PB., Immunoblot analysis of c-Met expression in human colorectal cancer: overexpression is associated with advanced stage cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2004;21(5):409-17; He Y, Peng Z, Pan X, Wang H, Ouyang Y. [Expression and correlation of c-Met and estrogen receptor in endometrial carcinomas] *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2003 Jan;34(1):78-9, 88 (solo

resumen en inglés); Tsukinoki K, Yasuda M, Mori Y, Asano S, Naito H, Ota Y, Osamura RY, Watanabe Y. Hepatocyte growth factor and c-Met immunoreactivity are associated with metastasis in high grade salivary gland carcinoma. *Oncol Rep.* 2004 Nov;12(5):1017-21; Kawano R, Ohshima K, Karube K, Yamaguchi T, Kohno S, Suzumiya J, Kikuchi M, Tamura K. Prognostic significance of hepatocyte growth factor and c-MET expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2004 Nov;127(3):305-7; Lengyel E, Prechtel D, Resau JH, Gauger K, Welk A, Lindemann K, Salanti G, Richter T, Knudsen B, Vande Woude GF, Harbeck N. C-Met overexpression in node-positive breast cancer identifies patients with poor clinical outcome independent of Her2/neu. *Int J Cancer.* 2005 Feb 10;113(4):678-82; Hansel DE, Rahman A, House M, Ashfaq R, Berg K, Yeo CJ, Maitra A. Met proto-oncogene and insulin-like growth factor binding protein 3 overexpression correlates with metastatic ability in well-differentiated pancreatic endocrine neoplasms. *Clin Cancer Res.* 2004 Sep 15;10(18 Pt 1):6152-8; Knudsen BS, Edlund M. Prostate cancer and the met hepatocyte growth factor receptor. *Adv Cancer Res.* 2004;91:31-67; D Masuya, C Huang, D Liu, T Nakashima, et al., The tumour-stromal interaction between intratumoral c-Met and stromal hepatocyte growth factor associated with tumour growth and prognosis in non-small-cell lung cancer patients. *British Journal of Cancer.* 2004; 90:1552-1562; Ernst Lengyel, Dieter Prechtel, James H. Resau, Katja Gauger, et al. C-Met overexpression in node-positive breast cancer identifies patients with poor clinical outcome independent of Her2/neu. *Int. J. Cancer* 2005; 113: 678-682.

Se han ideado muchas estrategias para atenuar la señalización de Met aberrante en tumores humanos. Algunas de estas estrategias incluyen el uso de antagonistas de HGF e inhibidores de moléculas pequeñas. Por ejemplo, hay varios antagonistas o inhibidores de HGF/SF actualmente en desarrollo clínico, tales como Abbott (ABT-510), EntreMed (angiostatina), Kosan Biosciences (17-AAG), Amgen (AMG-102), Exelixis (XL-880 y XL-184), Pfizer (PNU-145156E) y ArQule (ARQ 197).

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona novedosas triazolopiridazinas (los compuestos de fórmula I) como moduladores de proteínas tirosina cinasas, particularmente inhibidores de c-Met, y el uso de tales compuestos para reducir o inhibir la actividad de cinasas de c-Met en una célula o un sujeto, y modular la expresión de c-Met en una célula o sujeto, y el uso de tales compuestos para prevenir o tratar en un sujeto un trastorno proliferativo de células y/o trastornos relacionados con c-Met.

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otra ilustración de la presente invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** muestra los efectos de la administración por vía oral de compuestos de la presente invención (Compuesto de ejemplo de referencia N.º 1) sobre la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) en tumores de glioblastoma U87MG en ratones sin pelo. Todos los tratamientos empezaron en el día 1 en ratones portadores de tumores U87MG subcutáneos establecidos. El crecimiento tumoral se representa como la media del volumen del tumor (mm^3) frente al tiempo (Días), para cada grupo en el estudio. Al final del estudio de 21 días, se calculó el % de TGI final a partir de la diferencia entre la mediana de volúmenes de tumor de ratones tratados con vehículo y tratados con fármaco, expresada como un porcentaje de la mediana del volumen del tumor del grupo tratado con control de vehículo. (*= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$, ***= $p < 0,001$)

La **Figura 2** muestra los efectos de la administración por vía oral de compuestos de la presente invención (Compuesto de ejemplo N.º 61) sobre la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) en tumores de glioblastoma U87MG en ratones sin pelo. Todos los tratamientos empezaron en el día 1 en ratones portadores de tumores U87MG subcutáneos establecidos. El crecimiento tumoral se representa como la mediana del volumen del tumor (mm^3) frente al tiempo (Días), para cada grupo en el estudio. Al final del estudio de 12 días, el % de TGI final se calculó a partir de la diferencia entre la mediana de volúmenes de tumor de ratones tratados con vehículo y tratados con fármaco, expresada como un porcentaje de la mediana del volumen del tumor del grupo tratado con control de vehículo. (*= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$, ***= $p < 0,001$)

La **Figura 3** muestra los efectos de la administración por vía oral de compuestos de la presente invención (Compuesto de ejemplo N.º 61) sobre la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) en tumores de glioblastoma U87MG en ratones sin pelo. Todos los tratamientos empezaron en el día 1 en ratones portadores de tumores U87MG subcutáneos establecidos. Al final del estudio de 12 días, el % de TGI final se calculó a partir de la diferencia entre la mediana de volúmenes de tumor de ratones tratados con vehículo y tratados con fármaco, expresada como un porcentaje de la mediana del volumen del tumor del grupo tratado con control de vehículo. (*= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$, ***= $p < 0,001$)

La **Figura 4** muestra los efectos de la administración por vía oral de compuestos de la presente invención (Compuesto de ejemplo N.º 61) sobre el crecimiento de tumores S114. Se inocularon por vía subcutánea

5 ratones sin pelo atímicos hembra en la región inguinal izquierda del muslo con 5×10^6 células S114 en un volumen de administración de 0,1 ml. Se dejó que los tumores crecieran durante cinco días. Los ratones se dosificaron por vía oral a 100 mg/kg de compuesto en 20 % de HPBCD o con vehículo (20 % de HPBCD, grupo de control). La dosificación continuó durante 4 días consecutivos. El día del fin del estudio, los tumores se escindieron intactos y se pesaron, sirviendo el peso húmedo del tumor final (gramos) como un criterio primario de valoración de la eficacia final.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

10 Como se usa en el presente documento, los siguientes términos pretenden tener los siguientes significados (definiciones adicionales se proporcionan donde se necesite en toda la memoria descriptiva):

15 El término "**alquenilo**," bien usado solo o como parte de un grupo sustituyente, por ejemplo, "alquenil C_{1-4} - (arilo)", se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal parcialmente insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, por lo que el doble enlace se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono adyacentes de una molécula de alquilo parental y el radical se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono. Los átomos pueden estar orientados alrededor del doble enlace en tanto la conformación *cis* (Z) como *trans* (E). Radicales alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, alilo (2-propenilo), butenilo y similares. Ejemplos incluyen grupos alquenilo C_{2-8} o alquenilo C_{2-4} .

20 El término " **C_{a-b}** " (donde *a* y *b* son números enteros con referencia a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en la que alquilo aparece como la raíz prefijo que contiene de *a* a *b* átomos de carbono, ambos incluidos. Por ejemplo, C_{1-4} indica un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

25 El término "**alquilo**", bien usado solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal saturado, en el que el radical se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono. A menos que se indique específicamente (por ejemplo, por el uso de un término limitante tal como "átomo de carbono terminal"), sustituyentes variables pueden ponerse en cualquier átomo de la cadena de carbono. Radicales alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo y similares. Ejemplos incluyen grupos alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-4} .

30 El término "**alquilamino**" se refiere a un radical formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno del nitrógeno de una alquilamina, tal como butilamina, y el término "dialquilamino" se refiere a un radical formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno del nitrógeno de una amina secundaria, tal como dibutilamina. En ambos casos se espera que el punto de unión al resto de la molécula sea el átomo de nitrógeno.

35 El término "**alquinilo**," bien usado solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal parcialmente insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, por lo que el triple enlace se deriva por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono adyacentes de una molécula de alquilo de origen y el radical se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono. Radicales alquinilo típicos incluyen etenilo, propinilo, butinilo y similares. Ejemplos incluyen grupos alquinilo C_{2-8} o alquinilo C_{2-4} .

40 El término "**alcoxi**" se refiere a un radical de alcohol de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal saturado o parcialmente insaturado derivado por la eliminación del átomo de hidrógeno del sustituyente de oxígeno del hidróxido sobre un alcano, alqueno o alquino de origen. Donde están previstos niveles de saturación específicos, la nomenclatura "alcoxi", "alqueniloxi" y "alquiniloxi" se usa de acuerdo con las definiciones de alquilo, alquenilo y alquinilo. Ejemplos incluyen grupos alcoxi C_{1-8} o alcoxi C_{1-4} .

45 El término "**aromático**" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo cíclico que tiene un sistema de electrones π conjugados insaturados.

50 El término "**heterociclilo benzo-condensado**" se refiere a un radical de sistema de anillos condensados bicíclicos en el que uno de los anillos es benceno y el otro es un anillo de heterociclilo. Radicales heterociclilo benzo-condensados típicos incluyen 1,3-benzodioxolilo (también conocido como 1,3-metilendioxifenilo), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo (también conocido como 1,4-etilendioxifenilo), benzo-dihidro-furilo, benzo-tetrahidro-piranilo, benzo-dihidro-tienilo y similares.

El término "**cicloalquilo**" se refiere a un radical de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono del anillo. Radicales cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos adicionales incluyen cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilo C_{3-12} , cicloalquilo C_{3-20} .

El término "**sistema de anillos condensados**" se refiere a una molécula bicíclica en la que dos átomos adyacentes están presentes en cada uno de los dos restos cíclicos. Pueden estar opcionalmente presentes heteroátomos. Ejemplos incluyen benzotiazol, 1,3-benzodioxol y decahidronaftaleno.

- 5 El término "**hetero**", usado como prefijo para un sistema de anillos, se refiere a la sustitución de al menos un átomo de carbono del anillo con uno o más átomos independientemente seleccionados de N, S, O o P. Ejemplos incluyen anillos en los que 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo son un átomo de nitrógeno; o, 0, 1, 2 o 3 miembros de anillo son átomos de nitrógeno y 1 miembro es un átomo de oxígeno o de azufre.

- 10 El término "**heteroarilo**" se refiere a un radical derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo de un sistema de anillo heteroaromático. Radicales heteroarilo típicos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, benzo[*b*]furilo, benzo[*b*]tienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo y similares.

- 15 El término "**heterociclilo**" se refiere a un radical de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo del anillo de carbono o de nitrógeno. Radicales heterociclilo típicos incluyen, 2*H*-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (también denominado 4,5-dihidro-1*H*-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo y similares.

- 20 El término "**sustituido**" se refiere a una molécula central sobre la que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido con uno o más restos de radical funcionales. La sustitución no se limita a una molécula central, pero también puede producirse sobre un radical sustituyente, por lo que el radical sustituyente llega a ser un grupo de enlace.

El término "**seleccionado independientemente**" se refiere a uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo de sustituyentes, en los que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

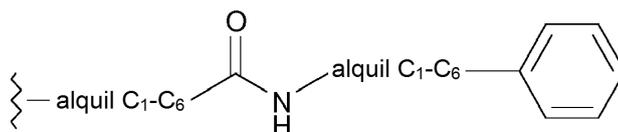
- 25 La nomenclatura de sustituyentes usada en la divulgación de la presente invención se derivó indicando por primera vez el átomo que tiene el punto de unión, seguido de los átomos del grupo de enlace hacia el átomo de cadena terminal de izquierda a derecha, sustancialmente como en:



- 30 o indicando primero el átomo de cadena terminal, seguido de los átomos del grupo de enlace hacia el átomo que tiene el punto de unión, sustancialmente como en:



cualquiera de los cuales se refiere a un radical de fórmula:



- 35 Las líneas dibujadas en los sistemas de anillos de sustituyentes indican que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos de anillo adecuados.

Cuando cualquier variable (por ejemplo R₄) se produce más de una vez en cualquier realización de fórmula I, cada definición pretende ser independiente.

Los términos "que comprende", "que incluye" y "que contiene" se usan en el presente documento en su sentido no limitado abierto.

40 NOMENCLATURA

- Excepto donde se indique, los nombres de compuestos se derivaron usando reglas de nomenclatura muy conocidas para aquellos expertos en la materia, por tanto referencias de nomenclatura de la IUPAC estándar, tales como Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F and H, (Pergamon Press, Oxford, 1979, Copyright 1979 IUPAC) y A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993), (Blackwell Scientific Publications, 1993, Copyright 1993 IUPAC), como paquetes de software comercialmente disponibles tales como Autonom (marca del software de nomenclatura proporcionado en el paquete de office ChemDraw Ultra[®] comercializado por CambridgeSoft.com) y ACD/Index Name[™] (marca del software de nomenclatura comercial comercializado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario). Es muy conocido en la técnica que la forma de radical de ciertos heterociclos, tales como piridina y quinolina, pueda nombrarse según diferentes

convenciones sin referirse a diferentes radicales. Por ejemplo: tanto piridilo como piridinilo se refieren a un radical de piridina, y tanto quinolilo como quinolilo se refieren a un radical de quinolina.

ABREVIATURAS

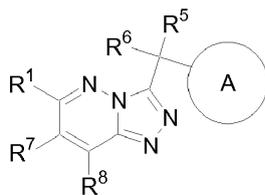
5 Como se usa en el presente documento, las siguientes abreviaturas pretenden tener los siguientes significados (abreviaturas adicionales se proporcionan donde se necesite en toda la memoria descriptiva):

	^1H RMN	Resonancia magnética nuclear de protones
	AcOH	Ácido acético
	ac	Acuosa
	CD ₃ OD	Metanol deuterado
10	CDCl ₃	Cloroformo deuterado
	CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
	CH ₃ CN	Acetonitrilo
	Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
	DAST	Trifluoruro de (dimetilamino)azufre
15	DCM	Diclorometano
	DIEA	Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
20	ESI-MS	Espectroscopía de masas de ionización por electropulverización
	Et ₂ O	Éter dietílico
	Et ₃ N	Trietilamina
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOAc	Acetato de etilo
25	EtOH	Etanol
	g	Gramos
	h	Hora
	H ₂ O	Agua
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
30	HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl	Ácido clorhídrico
	Hex	Hexanos
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol hidratado
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
35	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KOtBu	Terc-butóxido de potasio
	LCMS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

	MeOH	Metanol
	mg	Miligramos
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	min	minuto
5	ml	mililitros
	mmol	milimol
	mol	mol
	MW	Peso molecular
	Na ₂ CO ₃	Carbonato sódico
10	Na ₂ SO ₄	Sulfito de sodio
	NaHCO ₃	Hidrogenocarbonato de sodio
	NaOH	Hidróxido sódico
	NaOH	Hidróxido sódico
	NaOH	Hidróxido sódico
15	NBS	n-Bromosuccinimida
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquistrifenilfosfina-paladio (0)
	Peepsi-iPr	Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation (marca registrada de Sigma-Aldrich)
20	ppt	Precipitado
	RP-HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión de fase inversa
	ta	Temperatura ambiente
	SiO ₂	Dióxido de silicio
	TFA	Ácido trifluoroacético
25	THF	Tetrahidrofurano
	CCF	Cromatografía en capa fina
	μl	Microlitros

FÓRMULA I

Se desvelan compuestos de fórmula I:



30

Fórmula I

y N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e isómeros estereoquímicos de los mismos, en la que:

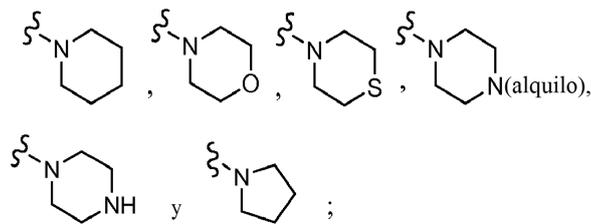
35 **R¹** es heteroarilo mono o bicíclico (preferentemente piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, benzofuranilo, quinazolinilo o quinoxalinilo), o piridin-2-on-ilo (preferentemente piridin-2-on-5-ilo), en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes **R_a**;

5 en el que **R_a** es -NH₂, halógeno (preferentemente F, Cl o Br), alcoxi (preferentemente alcoxi C₁₋₆), alquileter (preferentemente -alquil C₍₁₋₆₎-O-alquilo C₍₁₋₆₎), alquiltio (preferentemente alquiltio C₍₁₋₆₎), alquilsulfonilo (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonilo), fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo (en el que la porción de heteroarilo de dicho heteroarilsulfonilo es preferentemente piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, benzofuranilo, quinazolinilo o quinoxalinilo), heterocicilsulfonilo (en el que la porción de heterocicilo de dicho heterocicilsulfonilo es preferentemente pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo o piperazinilo), -SO₂NH₂, alquilsulfonamida (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonamida), alquilo (preferentemente alquilo C₁₋₆), aminoalquilo (preferentemente metilamina), alquilamino (preferentemente alquil C₁₋₆-amino), fenilo, heteroarilo (preferentemente piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, benzofuranilo, quinazolinilo o quinoxalinilo), ciano, alquenilo (preferentemente alquenilo C₁₋₆), alquinilo (preferentemente alquinilo C₁₋₆), cicloalquilo (preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo), heterocicilo (preferentemente pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo o piperazinilo), -CO₂-alquilo (preferentemente -CO₂-CH₂CH₃), -C(O)-R_b, -alquil C₍₁₋₄₎-morfolinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperidinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-N'-metilpiperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-R_b, -C(O)NH-alquil C₍₁₋₄₎-R_b o -C(O)NR_cR_d;

25 en las que **R_b** es heterocicilo (preferentemente pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo o piperazinilo), alquilsulfonilo (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonilo), -SO₂NH₂, alquilsulfonamida (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonamida), -OH, -O-alquilo (preferentemente -O-alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH-alquilo (preferentemente -NH-alquilo C₁₋₆), o -N(alquilo)₂ (preferentemente -N(alquilo C₁₋₆)₂);

30 **R_c** y **R_d** están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonilo), -SO₂NH₂, alquilsulfonamida (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonamida), hidroxilo y alcoxi;

o **R_c** y **R_d** juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que opcionalmente contiene un segundo hetero-resto seleccionado de O, NH, N(alquilo), SO, SO₂ o S (dicho anillo heterocíclico **R_c**-**R_d** seleccionado preferentemente del grupo que consiste en:



en la que dicho anillo heterocíclico **R_c**-**R_d** está opcionalmente sustituido con alquilo (preferentemente -alquilo C₍₁₋₆₎), -SO₂-alquilo (preferentemente -SO₂-alquilo C₍₁₋₆₎), o -C(O)-alquilo (preferentemente -C(O)alquilo C₍₁₋₆₎);

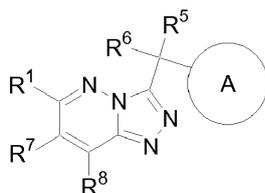
40 **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico (preferentemente piridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinolin-6-il-N-óxido, quinazolinilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo o [1,2,4]triazolo[1,5- α]piridinilo), quinazolin-4-on-6-ilo o 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo), y heterocicilo benzo-condensado (preferentemente benzo[1,3]dioxolilo o 2,3-dihidro-benzofuranilo); en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterocicilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: -OH, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, -CN, halógeno, nitro, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆ y -NHC(O)alquilo C₁₋₆;

R⁵ y **R⁶** están seleccionados independientemente de: H, F, alquilo C₁₋₆, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -NH-alquilo C₁₋₆ o -N(alquilo C₁₋₆)₂;

o **R⁵** y **R⁶** pueden juntos formar un anillo de cicloalquilo C₃₋₅, un anillo de aziridinilo o un anillo de epoxidilo; y

50 **R⁷** y **R⁸** son H, halógeno o alquilo C₁₋₆.

La presente invención comprende compuestos de fórmula I:



Fórmula I

y N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e isómeros estereoquímicos de los mismos, en la que:

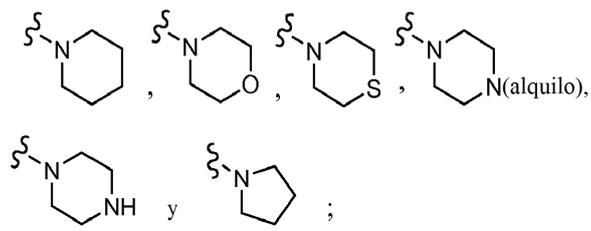
R¹ es heteroarilo mono o bicíclico (preferentemente piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, benzofuranilo, quinazolinilo o quinoxalinilo), o piridin-2-on-ilo (preferentemente piridin-2-on-5-ilo), en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes **R_a**;

en el que **R_a** es -NH₂, halógeno (preferentemente F, Cl o Br), alcoxi (preferentemente alcoxi C₁₋₆), alquileter (preferentemente -alquil (C₁₋₆)-O-alquilo C₍₁₋₆₎), alquiltio (preferentemente alquiltio C₍₁₋₆₎), alquilsulfonilo (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonilo), fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo (en el que la porción de heteroarilo de dicho heteroarilsulfonilo es preferentemente piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, benzofuranilo, quinazolinilo o quinoxalinilo), heterocicilsulfonilo (en el que la porción de heterocicilo de dicho heterocicilsulfonilo es preferentemente pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo o piperazinilo), -SO₂NH₂, alquilsulfonamida (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonamida), alquilo (preferentemente alquilo C₁₋₆), aminoalquilo (preferentemente metilamina), alquilamino (preferentemente alquil C₁₋₆-amino), fenilo, heteroarilo (preferentemente piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, benzofuranilo, quinazolinilo o quinoxalinilo), ciano, alqueno (preferentemente alqueno C₁₋₆), alquino (preferentemente alquino C₁₋₆), cicloalquilo (preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo), heterocicilo (preferentemente pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo o piperazinilo), -CO₂-alquilo (preferentemente -CO₂-CH₂CH₃), -C(O)-R_b, -alquil C₍₁₋₄₎-morfolinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperidinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-N'-metilpiperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-R_b, -C(O)NH-alquil C₍₁₋₄₎-R_b o -C(O)NR_cR_d;

en las que **R_b** es heterocicilo (preferentemente pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo o piperazinilo), alquilsulfonilo (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonilo), -SO₂NH₂, alquilsulfonamida (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonamida), -OH, -O-alquilo (preferentemente -O-alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH-alquilo (preferentemente -NH-alquilo C₁₋₆), o -N(alquilo)₂ (preferentemente -N(alquilo C₁₋₆)₂);

R_c y **R_d** están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonilo), -SO₂NH₂, alquilsulfonamida (preferentemente alquil C₁₋₆-sulfonamida), hidroxilo y alcoxi;

o **R_c** y **R_d** juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que opcionalmente contiene un segundo hetero-resto seleccionado de O, NH, N(alquilo), SO, SO₂ o S (dicho anillo heterocíclico **R_c**-**R_d** seleccionado preferentemente del grupo que consiste en:



en la que dicho anillo heterocíclico **R_c**-**R_d** está opcionalmente sustituido con alquilo (preferentemente alquilo C₍₁₋₆₎), -SO₂-alquilo (preferentemente -SO₂-alquilo C₍₁₋₆₎) o -C(O)alquilo (preferentemente -C(O)alquilo C₍₁₋₆₎);

A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico (preferentemente piridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinolin-6-il-N-óxido, quinazolinilo,

quinoxalinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo o [1,2,4]triazolo[1,5- α]piridinilo), quinazolin-4-on-6-ilo o 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo), y heterociclilo benzo-condensado (preferentemente benzo[1,3]dioxolilo o 2,3-dihidro-benzofuranilo); en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: -OH, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, -CN, halógeno, nitro, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆ y -NHC(O)alquilo C₁₋₆;

R⁵ y **R⁶** son F; y

R⁷ y **R⁸** son H, halógeno o alquilo C₁₋₆.

Como se usa en lo sucesivo, los términos "compuesto de fórmula I" y "compuestos de fórmula I" se indican para incluir también las sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, solvatos e isómeros estereoquímicos de los mismos.

REALIZACIONES DE FÓRMULA I

Las realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula I en los que están presentes una o más de las siguientes limitaciones:

R¹ es heteroarilo mono o bicíclico o piridin-2-on-5-ilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes **R_a**;

en el que **R_a** es -NH₂, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, -CO₂-alquilo, -C(O)-R_b, -alquil C₍₁₋₄₎-morfolinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperidinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-N'-metilpiperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-R_b, -C(O)NH-alquil C₍₁₋₄₎-R_b o -C(O)NR_cR_d;

en las que **R_b** es heterociclilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, -OH, -O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo o -N(alquilo)₂; **R_c** y **R_d** están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

o **R_c** y **R_d** juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que opcionalmente contiene un segundo hetero-resto seleccionado de O, NH, N(alquilo), SO, SO₂ o S, en el que dicho anillo heterocíclico **R_c-R_d** está opcionalmente sustituido con alquilo, -SO₂-alquilo o -C(O)alquilo;

A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo y heterociclilo benzo-condensado; en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: -OH, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, -CN, halógeno, nitro, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆ y -NHC(O)alquilo C₁₋₆;

R⁵ y **R⁶** son F; y

R⁷ y **R⁸** son H.

Otras realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula I en los que están presentes una o más de las siguientes limitaciones:

R¹ es heteroarilo mono o bicíclico o piridin-2-on-5-ilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes **R_a**;

en el que **R_a** es -NH₂, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, -CO₂-alquilo, -C(O)-R_b, -alquil C₍₁₋₄₎-morfolinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperidinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-N'-metilpiperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-R_b, -C(O)NH-alquil C₍₁₋₄₎-R_b o -C(O)NR_cR_d;

en las que **R_b** es heterociclilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, -OH, -O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo o -N(alquilo)₂;

R_c y **R_d** están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

o R_c y R_d juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, en los que dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, $-SO_2$ -alquilo o $-C(O)$ alquilo;

5 **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo y heterociclilo benzo-condensado; en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: $-OH$, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, $-CN$, halógeno, nitro, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-6} y $-NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ;

R^5 y R^6 son F; y

10 R^7 y R^8 son H.

Otras realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula I en los que están presentes una o más de las siguientes limitaciones:

R^1 es heteroarilo mono o bicíclico o piridin-2-on-5-ilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_a ;

15 en el que R_a es $-NH_2$, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicliilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-CO_2$ -alquilo, $-C(O)-R_b$, $-alquil C_{(1-4)}$ -morfolinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -piperidinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -piperazinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -N'-metilpiperazinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ - R_b , $-C(O)NH$ -alquil $C_{(1-4)}$ - R_b o $-C(O)NR_cR_d$;

20 en las que R_b es heterociclilo, alquilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, $-OH$, $-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo o $-N(alquilo)_2$;

R_c y R_d están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} , en los que dicho alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: $-N(CH_3)_2$, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

25

o R_c y R_d juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, en los que dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, $-SO_2$ -alquilo o $-C(O)$ alquilo;

30 **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo y heterociclilo benzo-condensado; en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: $-OH$, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, $-CN$, halógeno, nitro, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-6} y $-NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ;

R^5 y R^6 son F; y

35 R^7 y R^8 son H.

Otras realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula I en los que están presentes una o más de las siguientes limitaciones:

R^1 es heteroarilo mono o bicíclico o piridin-2-on-5-ilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_a ;

40 en el que R_a es $-NH_2$, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicliilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-CO_2$ -alquilo, $-C(O)-R_b$, $-alquil C_{(1-4)}$ -morfolinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -piperidinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -piperazinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -N'-metilpiperazinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ - R_b , $-C(O)NH$ -alquil $C_{(1-4)}$ - R_b o $-C(O)NR_cR_d$;

45 en las que R_b es heterociclilo, alquilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, $-OH$, $-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo o $-N(alquilo)_2$;

R_c y R_d están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} , en los que dicho alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: $-N(CH_3)_2$, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

50

o R_c y R_d juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, en los que dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, $-SO_2$ -alquilo o $-C(O)$ alquilo;

5 **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo y heterociclilo benzo-condensado; en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en: $-OH$, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, $-CN$, halógeno, nitro, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-6} y $-NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ;

R^5 y R^6 son F; y

10 R^7 y R^8 son H.

Otras realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula I en los que están presentes una o más de las siguientes limitaciones:

R^1 es heteroarilo mono o bicíclico o piridin-2-on-5-ilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_a ;

15 en el que R_a es $-NH_2$, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicliisulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-CO_2$ -alquilo, $-C(O)-R_b$, $-alquil C_{(1-4)}$ -morfolinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -piperidinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -piperazinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -N'-metilpiperazinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ - R_b , $-C(O)NH$ -alquil $C_{(1-4)}$ - R_b o $-C(O)NR_cR_d$;

20 en las que R_b es heterociclilo, alquilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, $-OH$, $-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo o $-N(alquilo)_2$;

R_c y R_d están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} , en los que dicho alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: $-N(CH_3)_2$, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

25

o R_c y R_d juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, en los que dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, $-SO_2$ -alquilo o $-C(O)$ alquilo;

30 **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: 2,3 dihidrobenzofuran-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-6-il-N-óxido, 2-amino benzotiazol-6-ilo, 4-metoxifenilo, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo, 2-dimetilamino benzotiazol-6-ilo y 4-hidroxifenilo;

R^5 y R^6 son F; y

R^7 y R^8 son H.

35 Otras realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula I en los que están presentes una o más de las siguientes limitaciones:

R^1 es heteroarilo mono o bicíclico o piridin-2-on-5-ilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente R_a ;

40 en el que R_a es $-NH_2$, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicliisulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-CO_2$ -alquilo, $-C(O)-R_b$, $-alquil C_{(1-4)}$ -morfolinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -piperidinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -piperazinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ -N'-metilpiperazinilo, $-alquil C_{(1-4)}$ - R_b , $-C(O)NH$ -alquil $C_{(1-4)}$ - R_b o $-C(O)NR_cR_d$;

en las que R_b es heterociclilo, alquilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, $-OH$, $-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo o $-N(alquilo)_2$;

45 R_c y R_d están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} , en los que dicho alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: $-N(CH_3)_2$, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

50 o R_c y R_d juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, en los que dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, $-SO_2$ -alquilo o $-C(O)$ alquilo;

A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: 2,3 dihidrobenzofuran-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-6-il-N-óxido, 2-amino benzotiazol-6-ilo, 4-metoxifenilo, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo, 2-dimetilamino benzotiazol-6-ilo y 4-hidroxifenilo;

R⁵ y **R⁶** son F; y

5 **R⁷** y **R⁸** son H.

Otras realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula I en los que están presentes una o más de las siguientes limitaciones:

R¹ es tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirazolilo, imidazolilo, piridin-2-on-5-ilo o piridilo, en el que dicho tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente **R_a**;

10 en el que **R_a** es -NH₂, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicliisulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, -CO₂-alquilo, -C(O)-R_b, -alquil C₍₁₋₄₎-morfolinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperidinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-N'-metilpiperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-R_b, -C(O)NH-alquil C₍₁₋₄₎-R_b o -C(O)NR_cR_d;

15 en las que **R_b** es heterociclilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, -OH, -O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo o -N(alquilo)₂;

R_c y **R_d** están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

20

o **R_c** y **R_d** juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, en los que dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, -SO₂-alquilo o -C(O)alquilo;

25 **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: 2,3 dihidrobenzofuran-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-6-il-N-óxido, 2-amino benzotiazol-6-ilo, 4-metoxifenilo, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo, 2-dimetilamino benzotiazol-6-ilo y 4-hidroxifenilo;

R⁵ y **R⁶** son F; y

R⁷ y **R⁸** son H.

30 Otras realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula I en los que están presentes una o más de las siguientes limitaciones:

R¹ es tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirazolilo, imidazolilo, piridin-2-on-5-ilo o piridilo, en los que dicho tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente **R_a**;

35 en el que **R_a** es -NH₂, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicliisulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, -CO₂-alquilo, -C(O)-R_b, -alquil C₍₁₋₄₎-morfolinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperidinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-N'-metilpiperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-R_b, -C(O)NH-alquil C₍₁₋₄₎-R_b o -C(O)NR_cR_d;

en las que **R_b** es heterociclilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, -OH, -O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo o -N(alquilo)₂;

40 **R_c** y **R_d** están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

45 o **R_c** y **R_d** juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, en los que dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, -SO₂-alquilo o -C(O)alquilo;

A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: 2,3 dihidrobenzofuran-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-6-il-N-óxido, 2-amino benzotiazol-6-ilo, 4-metoxifenilo, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo, 2-dimetilamino benzotiazol-6-ilo, y 4-hidroxifenilo;

50 **R⁵** y **R⁶** son F; y

R^7 y R^8 son H.

Otras realizaciones de la invención son compuestos de fórmula I en los que están presentes una o más de las siguientes limitaciones:

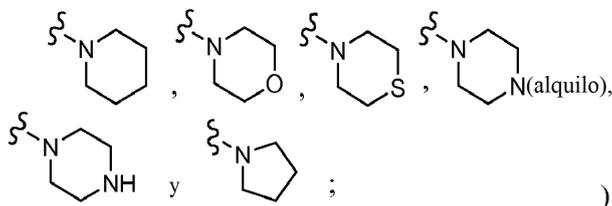
R^1 es heteroarilo mono o bicíclico (preferentemente piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, benzofuranilo, quinazolinilo o quinoxalinilo), en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_a ;

en el que R_a es halógeno (preferentemente F, Cl o Br), alcoxi (preferentemente alcoxi C_{1-6}), alquiléter (preferentemente -alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6}), alquiltio (preferentemente alquiltio C_{1-6}), alquilsulfonilo (preferentemente alquil C_{1-6} -sulfonilo), fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo (en el que la porción de heteroarilo de dicho heteroarilsulfonilo es preferentemente piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, benzofuranilo, quinazolinilo o quinoxalinilo), heterocicilsulfonilo (en el que la porción de heterociclilo de dicho heterocicilsulfonilo es preferentemente pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo o piperazinilo), $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida (preferentemente alquil C_{1-6} -sulfonamida), alquilo (preferentemente alquilo C_{1-6}), aminoalquilo (preferentemente metilamina), alquilamino (preferentemente alquil C_{1-6} -amino), fenilo, heteroarilo (preferentemente piridilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, benzofuranilo, quinazolinilo o quinoxalinilo), ciano, alquenilo (preferentemente alquenilo C_{1-6}), alquinilo (preferentemente alquinilo C_{1-6}), cicloalquilo (preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo), heterociclilo (preferentemente pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo o piperazinilo), $-CO_2$ -alquilo (preferentemente $-CO_2-CH_2CH_3$), $-C(O)-R_b$, -alquil C_{1-4} -morfolinilo, -alquil C_{1-4} -piperidinilo, -alquil C_{1-4} -piperazinilo, -alquil C_{1-4} -N'-metilpiperazinilo, -alquil C_{1-4} - R_b , $-C(O)NH$ -alquil C_{1-4} - R_b o $-C(O)NR_cR_d$;

en las que R_b es heterociclilo (preferentemente pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo o piperazinilo), alquilsulfonilo (preferentemente alquil C_{1-6} -sulfonilo), $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida (preferentemente alquil C_{1-6} -sulfonamida), $-OH$, $-O$ -alquilo (preferentemente $-O$ -alquilo C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ -alquilo (preferentemente $-NH$ -alquilo C_{1-6}), o $-N$ (alquilo) $_2$ (preferentemente $-N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$);

R_c y R_d están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} , en los que dicho alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: $-N(CH_3)_2$, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo (preferentemente alquil C_{1-6} -sulfonilo), $-SO_2NH_2$, alquilsulfonamida (preferentemente alquil C_{1-6} -sulfonamida), hidroxilo y alcoxi;

o R_c y R_d juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que opcionalmente contiene un segundo hetero-resto seleccionado de O, NH, N(alquilo), SO, SO_2 o S (dicho anillo heterocíclico R_c - R_d seleccionado preferentemente del grupo que consiste en:



en el que dicho anillo heterocíclico R_c - R_d está opcionalmente sustituido con alquilo (preferentemente alquilo C_{1-6}), $-SO_2$ -alquilo (preferentemente $-SO_2$ -alquilo C_{1-6}) o $-C(O)$ alquilo (preferentemente $-C(O)$ alquilo C_{1-6});

A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico (preferentemente piridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo o [1,2,4]triazolo[1,5- α]piridinilo), y heterociclilo benzo-condensado (preferentemente benzo[1,3]dioxolilo o 2,3-dihidro-benzofuranilo); en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: $-OH$, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, $-CN$, halógeno, nitro, $-NH_2$, $-NHC(O)NH$ -alquilo C_{1-6} y $-NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ;

R^5 y R^6 son F; y

R^7 y R^8 son H, halógeno o alquilo C_{1-6} .

Otra realización de la invención incluye:



5 SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Para su uso en medicinas, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables autorizadas por la FDA (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66(1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro. Ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

Sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaina, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietilamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH_3 , NH_4OH , N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido de potasio, hidróxido potásico (acuoso), procaina, quinina, sodio, carbonato sódico, 2-etilhexanoato de sodio (SEH), hidróxido sódico, trietilamina (TEA) o cinc.

En el uso para el tratamiento de la presente invención, el término "administrar" debe englobar los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrito en el presente documento con un compuesto específicamente desvelado o un compuesto que obviamente se incluiría dentro del alcance de la invención aunque no se desvele específicamente para ciertos de los presentes compuestos.

FORMAS ESTEREOQUÍMICAMENTE ISOMÉRICAS

Un experto en la materia reconocerá que los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance formas de enantiómeros individuales de los compuestos, mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros en los que está presente un exceso enantiomérico.

El término "enantiómero individual", como se usa en el presente documento, define todas las posibles formas homquirales que los compuestos de fórmula I y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales puedan poseer.

Pueden obtenerse formas isoméricas estereoquímicamente puras por la aplicación de los principios conocidos en la técnica. Los diaestereoisómeros pueden separarse por métodos de separación física tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, y los enantiómeros pueden separarse entre sí por la cristalización selectiva de las sales diaestereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos o por cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados, o usando reacciones estereoselectivas.

El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular, pero se diferencian en las propiedades físicas y/o químicas. Tales sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero se diferencian en la estructura. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad para girar el plano de luz polarizada (enantiómeros).

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diaestereómeros son estereoisómeros en los que un átomo de carbono asimétricamente sustituido actúa de centro quiral.

5 El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible superponerla sobre su imagen especular.

El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares la una de la otra y no son superponibles.

El término "diaestereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo(s) de carbono quiral(es).

10 El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en las que la composición carece de actividad óptica.

El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica.

El término "actividad óptica" se refiere al grado al que una molécula homoquiral o mezcla no racémica de moléculas quirales gira un plano de luz polarizada.

15 El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros que se diferencian en la orientación de átomos sustituyentes en relación con un doble enlace carbono-carbono, a un anillo de cicloalquilo o a un sistema bicíclico unido. Átomos sustituyentes (distintos de H) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una configuración E o Z. En la configuración "E" (lado opuesto), los sustituyentes están en lados opuestos en relación con el doble enlace carbono-carbono; en la configuración "Z" (mismo lado), los sustituyentes están orientados en el mismo lado en relación con el doble enlace carbono-carbono. Los átomos sustituyentes (distintos de H) unidos a un anillo carbocíclico puede estar en una configuración cis o trans. En la configuración "cis", los sustituyentes están en el mismo lado en relación con el plano del anillo; en la configuración "trans", los sustituyentes están en lados opuestos en relación con el plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies "cis" y "trans" se designan "cis/trans".

25 Debe entenderse que los diversos estereoisómeros sustituyentes, isómeros geométricos y mezclas de los mismos usados para preparar los compuestos de la presente invención están tanto comercialmente disponibles, pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles, como pueden prepararse como mezclas isoméricas y luego obtenerse como isómeros resueltos usando técnicas muy conocidas para aquellos expertos habituales en la materia.

30 Los descriptores isoméricos "R", "S", "E", "Z", "cis" y "trans" se usan como se describe en el presente documento para indicar configuración (configuraciones) de átomos con respecto a una molécula central y pretenden usarse como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30).

35 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como isómeros individuales por tanto síntesis específica de isómeros como resolverse a partir de una mezcla isomérica. Técnicas de resolución convencionales incluyen formar la base libre de cada isómero de un par isomérico usando una sal ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral) o resolución de una mezcla isomérica de tanto un material de partida como un producto final usando CCF preparativa (cromatografía en capa fina) o una columna de HPLC quiral.

POLIMORFOS Y SOLVATOS

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tales pretenden incluirse en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, que incluyen enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende englobar tanto solvatos en fase de disolución como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

50 Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la presente invención. Así, en el uso para el tratamiento de la presente invención, el término "administrar" debe englobar los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrita en el presente documento con

los compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos, que obviamente se incluiría dentro del alcance de la invención aunque no sea específicamente desvelado.

FORMAS TAUTÓMERAS

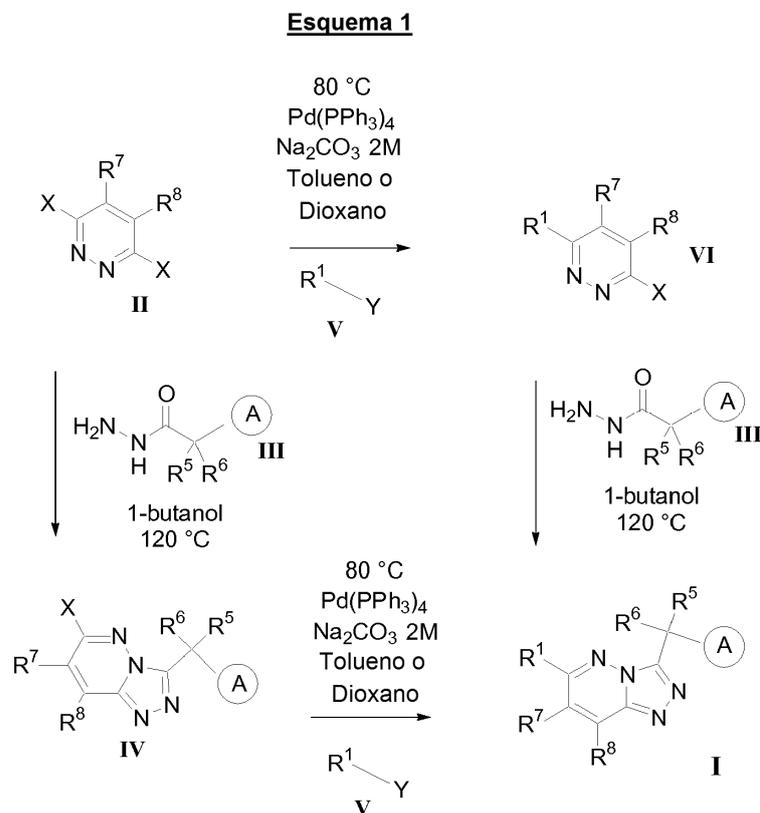
- 5 Algunos de los compuestos de fórmula I también pueden existir en sus formas tautómeras. Tales formas, aunque no se indique explícitamente en la presente solicitud, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

- 10 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protecting Groups, P. Kocienski, Thieme Medical Publishers, 2000; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. Wiley Interscience, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

ESQUEMA DE REACCIÓN GENERAL (incluyendo esquemas de referencia)

- 15 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por métodos conocidos para aquellos que son expertos en la materia. Los siguientes esquemas de reacción solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna forma pretenden ser un límite de la invención.



en el que:

X es Cl o I o Br;

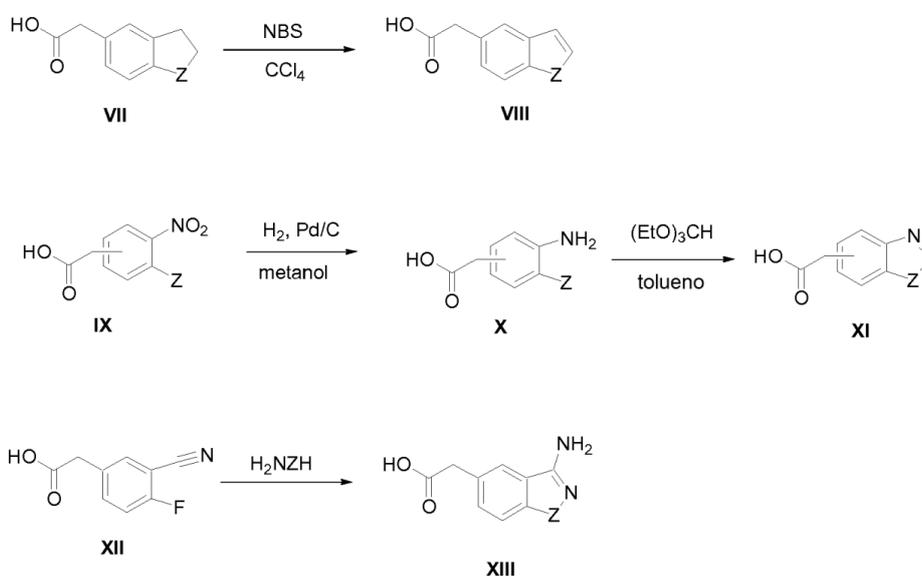
- 20 Y es cincato, ácido borónico, éster de boronato o estannano

- 25 El Esquema 1 ilustra las rutas de síntesis dobles que conducen a compuestos de fórmula I, en la que A, R¹, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en la fórmula I. A partir de la dihalopiridazina II y siguiendo la ruta a la derecha, puede tener lugar una reacción de acoplamiento cruzada catalizada por metal de transición usando un ácido borónico apropiadamente sustituido, éster de boronato, cincato o estannano V bajo condiciones de Suzuki (Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev. 95:2457 (1995)), Negishi (Negishi, E., et. al., J. Org. Chem. 42:1821 (1977)) o de Stille (Stille, J.K., Agnew. Chem., Int. Ed. Engl., 25: 508 (1986) y referencias en su interior). La piridazina VI resultante puede convertirse en la triazolopyridazina I mediante la reacción de 3-halopiridazina con una variedad de acilhidracinas III en 1-butanol a reflujo (Albright, J.D., et. al., J. Med. Chem., 1981, 24, 592-600).

Alternativamente, siguiendo la ruta hacia abajo, la reacción de la 3,6-dihalopiridazina **II** con una variedad de acilhidracinas **III**, seguido de la reacción de acoplamiento cruzada con metal de transición con **IV**, genera la triazolopiridazina **I**. Esta vía conduce ella misma a generar una biblioteca de compuestos del andamiaje de núcleo de triazolopiridazina mediante reacciones de acoplamiento cruzadas con el andamiaje halogenado.

- 5 Las reacciones de acoplamiento cruzado anteriormente mencionadas de haluros de arilo con ácido arilborónico, arilcincato o arilestannano se realizan generalmente en un entorno inerte mediado por un catalizador tal como tetraquis-trifenilfosfina-paladio. Estas reacciones pueden producirse a temperaturas que oscilan de 60 °C a 150 °C en disolventes apróticos polares o disoluciones bifásicas. En la mayoría de los casos en los que el ácido arilborónico, arilcincato o arilestannano no está comercialmente disponible, puede sintetizarse a partir del haluro de arilo correspondiente o procedimientos de metalación/transmetalación directos. Alternativamente, puede usarse el catalizador de Peppi-iPr en lugar de Pd(PPh₃)₄, véase M. G. Organ et al, Chemistry - A European Journal, Volumen 12, Edición 18, 14 de junio de 2006, pp: 4743-4748, y referencias en su interior.

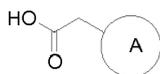
Esquema 2



en el que Z es NH, O o S.

- 15 Puede accederse a los ácidos aril y heteroarilacéticos por métodos conocidos en la técnica (Journal of Medicinal Chemistry, 1986, 29 (11), 2326-2329; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14(14), 3799-3802; EP 1229034 A1 20020807; Tetrahedron Letters, 2003, 44 (35), 6745-6747; Synthetic Communications, 1997, 27 (22), 3839-3846). Varios ejemplos de síntesis de ácido arilacético se ilustran en el Esquema 2. Se trata el compuesto heterocíclico benzocondensado **VII** (Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 29 (11), 2362-2369; Journal of Medicinal Chemistry, 1997, 40(7), 1049-1062) con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono dando el compuesto **VIII**. Se reduce el ácido nitrofenilacético **IX** (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8 (1), 17-22; Organic Letters, 2002, 4 (16), 2675-2678; documento WO 00/06566, Helvetica Chemica Acta, 1976, 59 (3), 855-866) en condiciones tales como hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono activo en un disolvente tal como metanol dando el compuesto **X**, que entonces se trata con ortoformiato de trietilo en tolueno dando **XI**. El compuesto **XII** puede tratarse con una amina apropiada dando el compuesto **XIII**.

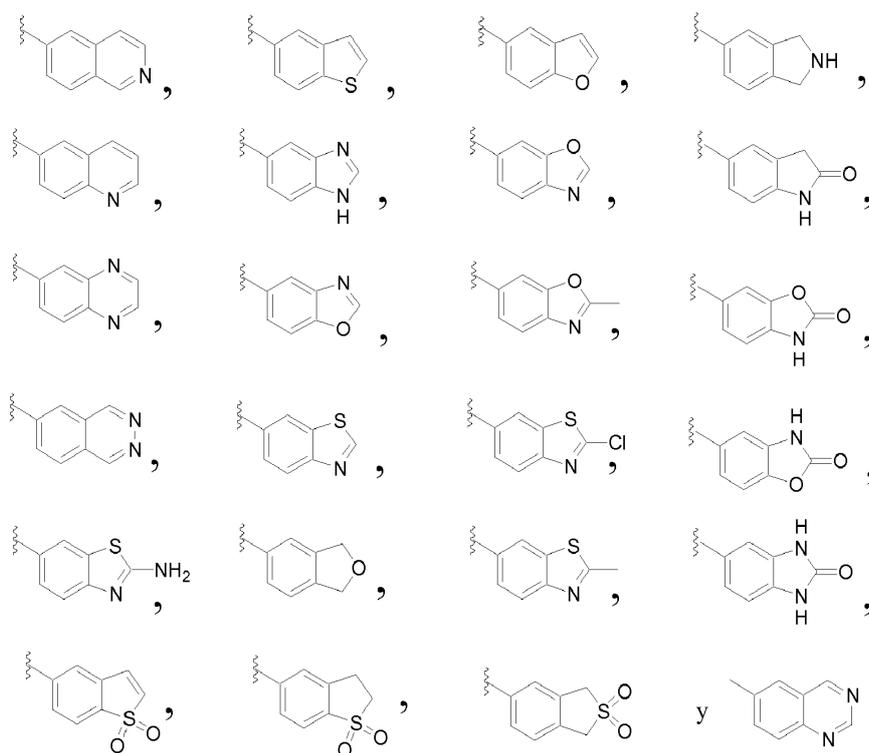
Los siguientes compuestos pueden sintetizarse por métodos conocidos en la técnica:



donde A está seleccionado de:

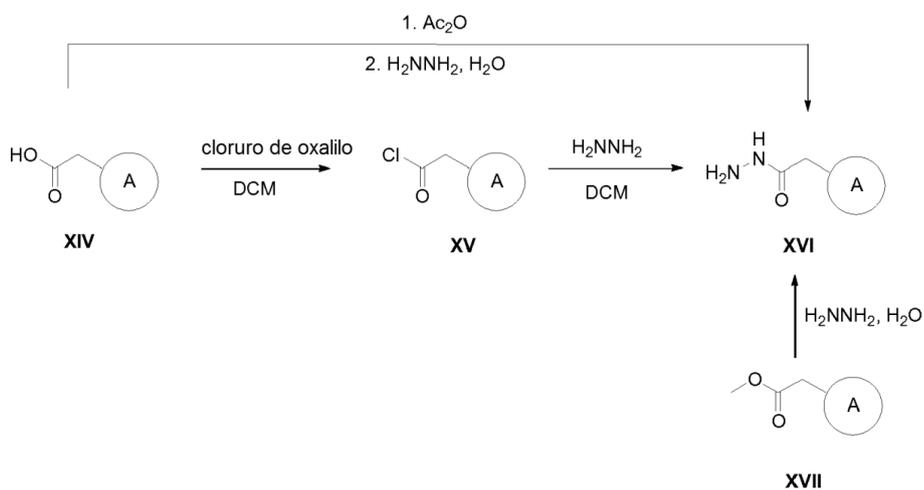


5

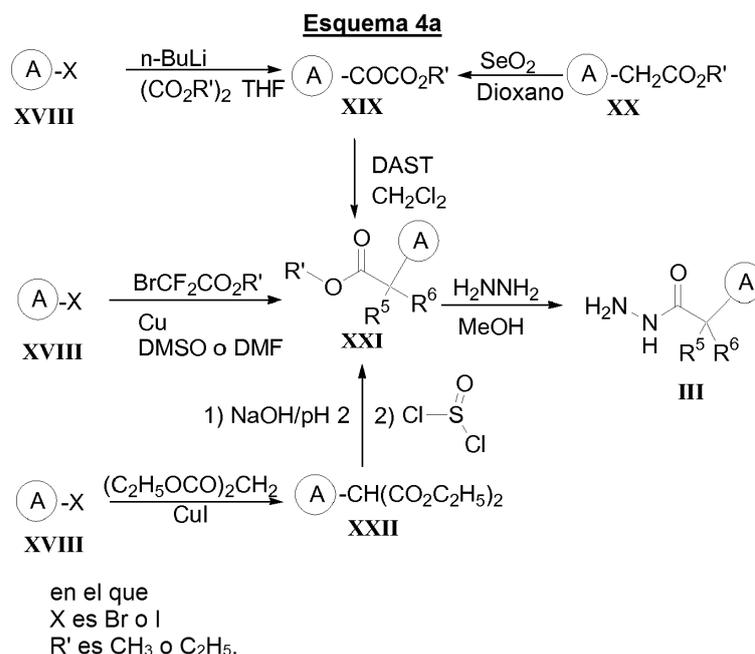


Véase, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 1997, 40 (7), 1049-1058, y referencias en su interior; y el documento WO 2002085888.

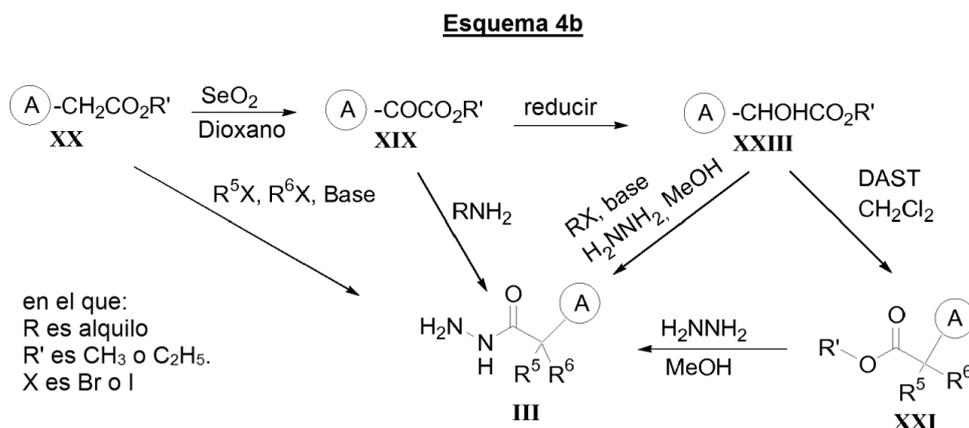
Esquema 3



- 10 También puede accederse a la síntesis de cloruros de aril y heteroarilacetilo e hidrazidas de ácido aril y heteroarilacético por métodos conocidos en la técnica (véase, Bulletin de la Societe Chimique de France, 1964, 2, 245-247; y Helvetica Chimica Acta, 1928, 11, 609-656). El compuesto **XIV**, donde A es como se define en la fórmula I, se trata con cloruro de oxalilo en DCM dando el compuesto **XV**, que se trata con hidracina anhidra en DCM dando la hidrazida **XVI**. Alternativamente, el compuesto **XIV** puede tratarse con anhídrido acético, seguido de hidracina en agua, dando el compuesto **XVI**. Puede tratarse éster metílico del ácido acético **XVII** con hidracina acuosa en etanol dando el compuesto **XVI**.
- 15



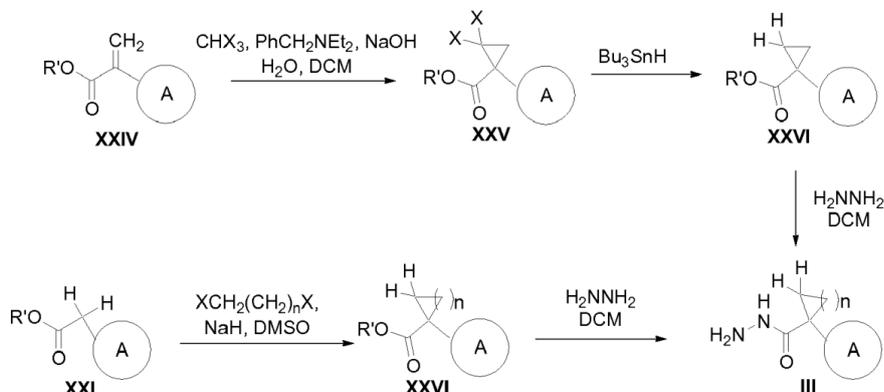
El Esquema 4a ilustra las vías tomadas para obtener los compuestos de fórmula III en la que R⁵ y R⁶ son ambos F o H, y A es como se define en la fórmula I. La primera vía para generar la acilhidrazida implica el intercambio metal-halógeno de un arilhaluro XVIII apropiado con un organometálico como n-butil-litio, seguido de acetilación con oxalato de dialquilo. El alquiléster de acetilo XIX formado entonces se florea con DAST (trifluoruro de (dimetilamino)azufre) en un disolvente como cloruro de metileno para formar el difluoroalquiléster XXI, seguido de tratamiento con hidracina para formar la difluoroacilhidrazida III. La segunda vía implica un acoplamiento cruzado mediado por cobre del arilhaluro XVIII con un difluoroéster halogenado que genera el producto intermedio de difluoroalquiléster XXI, seguido de tratamiento con hidracina para formar la difluoroacilhidrazida III. La tercera vía implica la oxidación de un éster aril-acético XX a un arilcetoéster XIX, seguido de fluoración con DAST generando el producto intermedio de difluoroalquiléster XXI y entonces tratamiento con hidracina para formar la difluoroacilhidrazida III. La cuarta vía implica el acoplamiento cruzado mediado por cobre del haluro de arilo XVIII con un diéster de malonato para formar el alquildióéster XXII. La saponificación y entonces tratamiento con cloruro de tionilo en alcohol o alternativamente reflujo con alcohol en presencia de ácido da el alquiléster XXI. El tratamiento con hidracina produce la acilhidrazida III, en la que tanto R⁵ como R⁶ son H.



El Esquema 4b ilustra una vía tomada para obtener compuestos de fórmula III en la que R⁵ y R⁶ son H, F, alquilo, OH, O-alquilo, NH-alquilo o N(alquilo)₂, y A es como se define en la fórmula I. Esta vía implica la oxidación de un éster de arilo XX dando un alquiléster de acetilo XIX, seguido de reducción dando el alcohol XXIII, seguido de fluoración con DAST que genera el producto intermedio de monofluoroalquiléster XXI y entonces tratamiento con hidracina para formar III. Alternativamente, el compuesto XXIII puede convertirse directamente en III mediante tratamiento con hidracina en un disolvente tal como metanol o haciendo reaccionar XXIII con haluro de alquilo en presencia de base fuerte tal como hidruro de sodio seguido de tratamiento con hidracina en un disolvente tal como metanol dando III. El compuesto XX puede convertirse en III mediante tratamiento con haluro de alquilo en presencia de base tal como hidruro de sodio, seguido de tratamiento con hidracina en un disolvente tal como metanol. La

conversión del compuesto **XIX** en **III** puede lograrse mediante aminación reductora, seguido de tratamiento con hidracina en un disolvente tal como metanol.

Esquema 4c

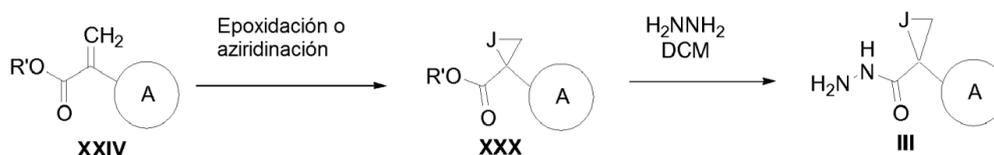


donde:

- 5 R' es metilo o etilo
 n es 1-5

La síntesis de los compuestos de fórmula **III** donde R⁵ y R⁶ se unen juntos para formar un anillo, y A es como se define en la fórmula **I**, puede llevarse a cabo por métodos conocidos en la técnica (Chemische Berichte, 119(12), 3694-703; 1986, Australian Journal of Chemistry, 39(2) 271-80; 1986, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 13(14), 2291-2295; 2003). El Esquema 4c ilustra dos vías alternativas para obtener la acilhidrazida **III**. A partir del éster acrílico comercialmente disponible **XXIV**, seguido de tratamiento con el trihalometano que produce la formación de un dihalociclilo **XXV**, que entonces se trata con órgano-estaño, seguido de tratamiento con hidracina para formar **III**. La segunda vía implica la adición directa de un dihaloalquilo dando el material de partida **XXI** comercialmente disponible, seguido de formación de hidracina que produce la acilhidrazida **III**.

Esquema 4d



15

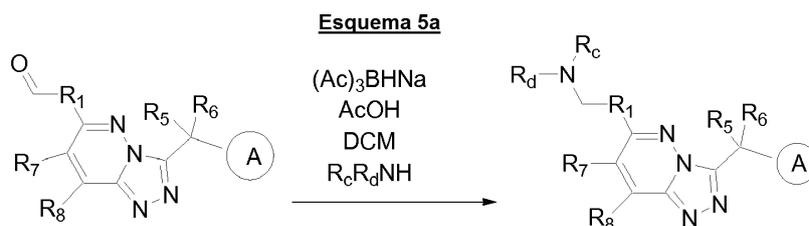
donde:

- R' es metilo o etilo
 J es N o O

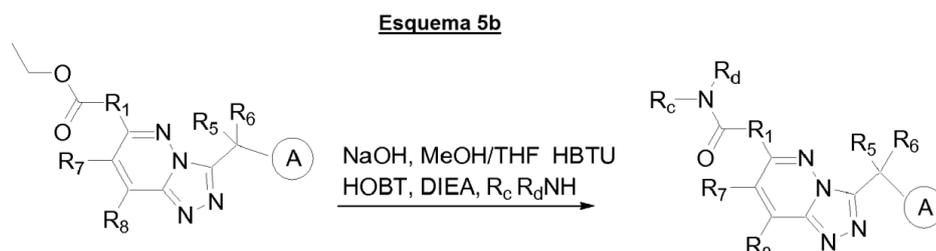
También puede accederse a la síntesis de compuestos de fórmula **III** donde R⁵ y R⁶ se unen juntos para formar una aziridina o epóxido, y A es como se define en la fórmula **I**, por métodos conocidos en la técnica. El Esquema 4d ilustra la vía por la que la acilhidrazida heterocíclica **III** se forma a partir del éster acrílico comercialmente disponible **XXIV**, seguido de tratamiento con hidracina.

Los Esquemas 5a - 5e ilustran vías para funcionalizar grupos heteroarilo en compuestos de fórmula **I** tales como tiofeno, pirazol y furano. La composición de R₁ no se limita al texto descrito contenido más adelante, sino que también incluye materiales de partida de heteroarilo mono o bicíclico sustituidos comercialmente disponibles. Estos materiales también pueden obtenerse por métodos descritos en el estado de la técnica, véase (Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev. 95:2457 (1995)), (Negishi, E., et. al., J. Org. Chem. 42:1821 (1977)), (Stille, J.K., Agnew. Chem., Int. Ed. Engl., 25: 508 (1986)).

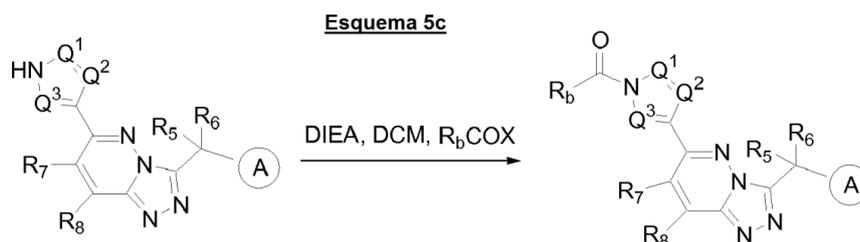
25



5 El **Esquema 5a** ilustra el uso de aminación reductora para introducir aminas a la serie de triazolopiridazina. Esta química empieza con compuestos de fórmula I en la que R¹ es un tiofeno sustituido en 2,5 o un furano sustituido en 2,5, y R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y A son como se definen en la fórmula I. El tratamiento con triacetoxiborohidruro de sodio y una amina secundaria en metanol ácido da el furano o tiofeno sustituido con amina correspondiente.

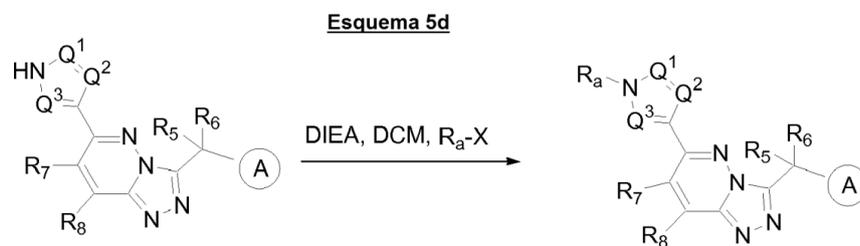


10 El **Esquema 5b** ilustra el uso de saponificación, seguido de acoplar con aminas secundarias para introducir amidas a la serie de triazolopiridazina. Esta reacción de dos etapas empieza con compuestos de fórmula I en la que R¹ es heteroarilo mono o bicíclico, y R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y A son como se definen en la fórmula I. El tratamiento con hidróxido sódico (NaOH) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) en metanol y tetrahidrofurano, seguido de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), base de Hunig (DIEA) y la amina secundaria deseada produce los compuestos de fórmula I en la que R¹ es un tiofeno sustituido con amida. Los compuestos de fórmula I en la que R_a es -C(O)NH-alquil C₍₁₋₄₎-R_b se preparan de una manera análoga.



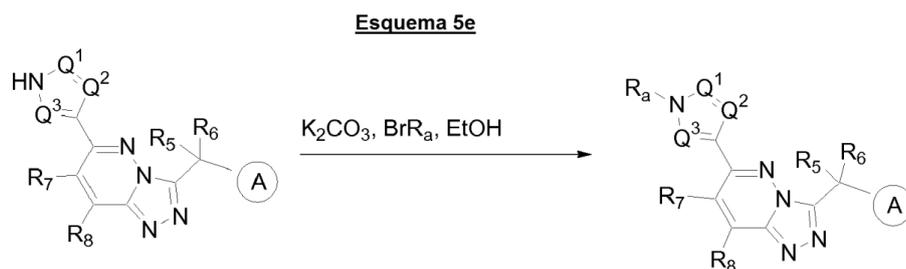
15 en el que Q¹, Q² y Q³ son independientemente CH o N

El **Esquema 5c** ilustra el uso de acetilación para introducir un grupo acilo en R¹ donde R¹ es un nitrógeno que contiene heteroarilo (por ejemplo, pirazol), y R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y A son como se definen en la fórmula I. Esta química utiliza un grupo acilo apropiadamente sustituido con un grupo saliente, preferentemente un halógeno, en un disolvente como DCM con una base secuestrante como DIEA que produce la acetilación de R¹.



20 en el que Q¹, Q², y Q³ son independientemente CH o N

25 El **Esquema 5d** ilustra el uso de sulfoxilación para introducir un grupo sulfoxilo en R¹ donde R¹ es un nitrógeno que contiene heteroarilo (por ejemplo, pirazol) y R_a es un sulfonilo o sulfonamida, y R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y A son como se definen en la fórmula I. Esta química utiliza un grupo sulfoxilo apropiadamente sustituido con un grupo saliente, preferentemente un halógeno, en un disolvente como DCM, con una base secuestrante como DIEA que produce la sulfoxilación de R¹.



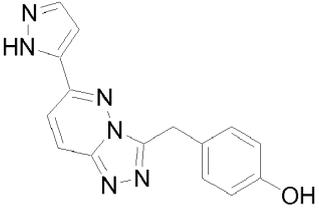
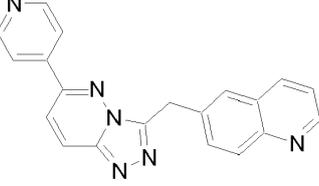
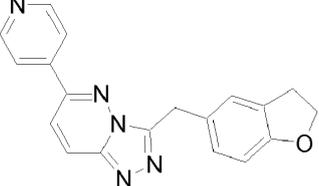
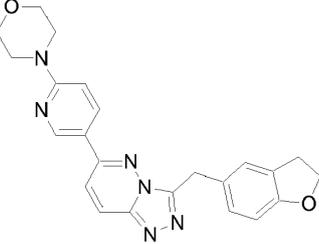
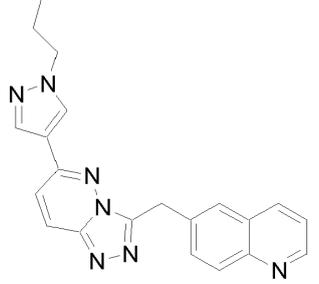
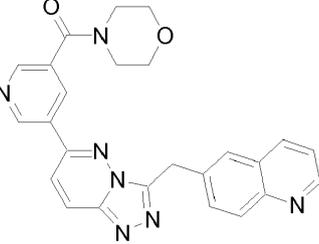
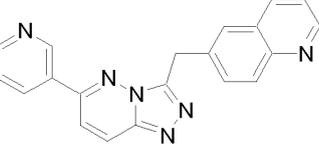
en el que Q^1 , Q^2 , y Q^3 son independientemente CH o N

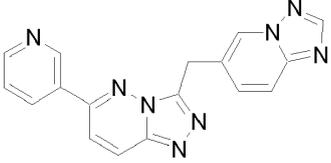
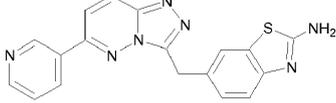
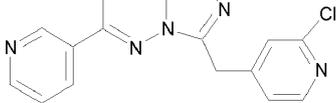
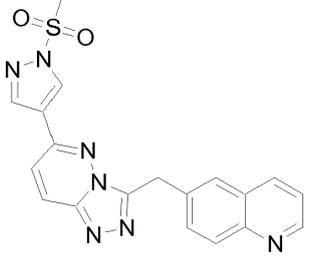
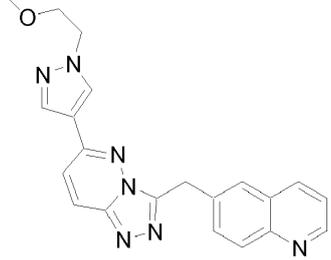
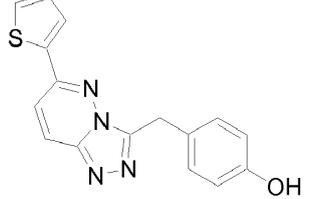
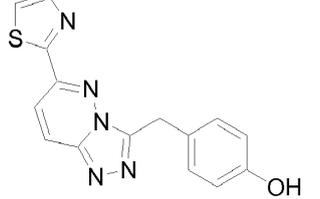
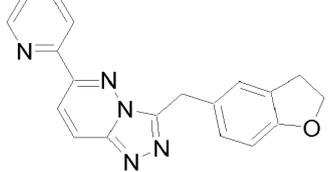
5 El **Esquema 5e** ilustra la sustitución de R^1 con R_a donde R^1 es un heteroarilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirazol), R_a es alquilo, aminoalquilo o alquil $C_{(1-4)}-R_b$, y R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y A son como se definen en la fórmula I. La química utiliza un grupo alquilo apropiadamente sustituido con un grupo saliente, preferentemente un halógeno, en un disolvente como etanol y una base como carbonato de potasio que produce la alquilación de R^1 .

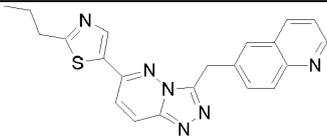
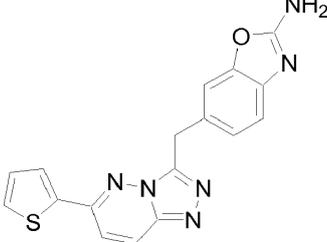
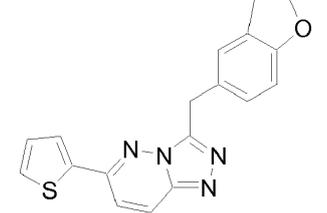
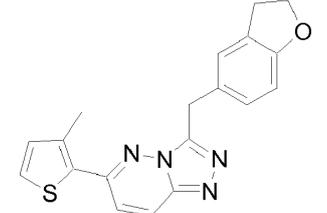
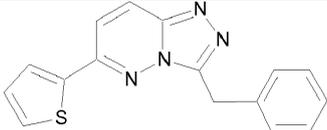
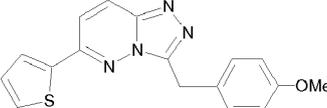
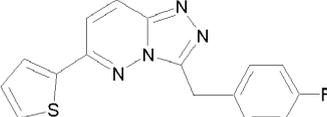
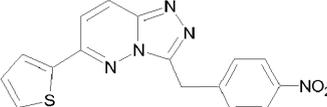
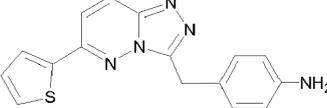
COMPUESTOS REPRESENTATIVOS Y DE REFERENCIA

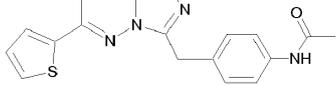
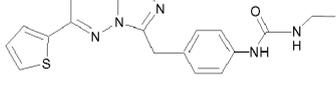
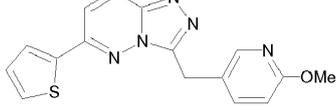
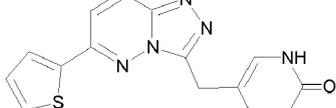
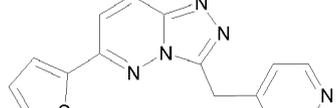
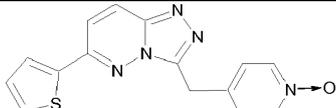
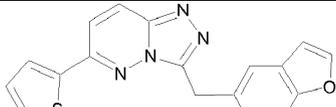
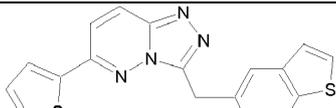
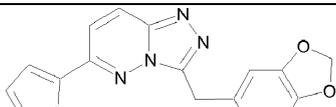
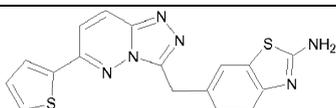
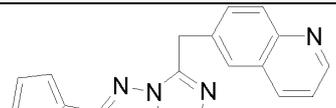
10 A continuación se presentan compuestos representativos y de referencia de la presente invención sintetizados por los métodos anteriormente mencionados. Ejemplos de la síntesis de compuestos específicos se presentan a partir de aquí. Los compuestos preferidos son los números 17, 20, 22, 38, 39, 47, 51, 54, 55, 57, 59, 60, 61, 65, 66, 72, 73, 74, 77, 86, 87, 97, 98, 99, 100, 100b, 101, 102, 103 y 104; compuestos más preferidos son los números 39, 47, 55, 60, 61, 65, 72, 73, 74, 77, 97 y 98. Compuestos más preferidos son los números 60, 61, 97 y 98.

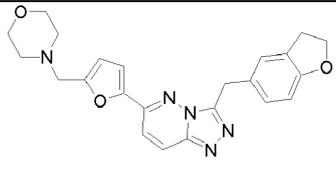
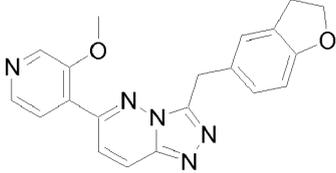
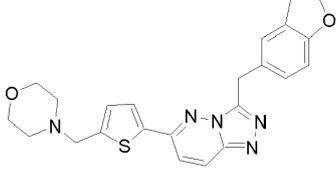
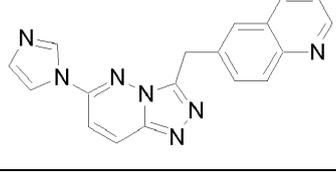
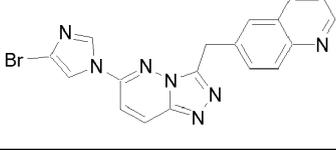
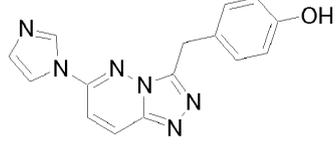
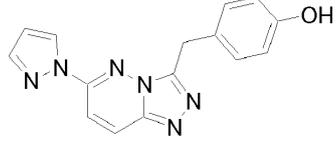
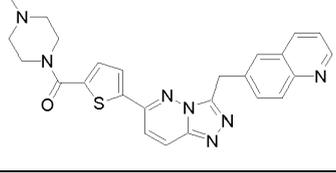
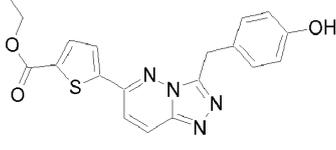
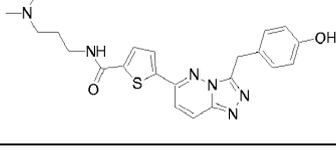
Ejemplo N.º	Estructura
1*	
2*	
3*	
4*	

Ejemplo N.º	Estructura
5*	
6*	
7*	
8*	
9*	
10*	
11*	

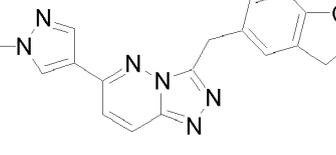
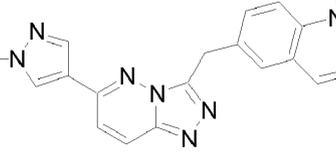
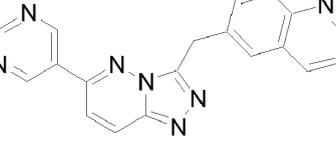
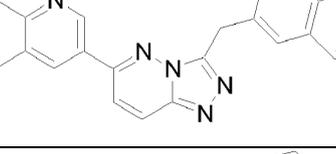
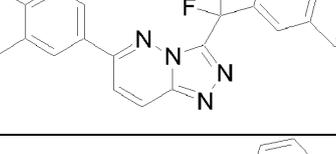
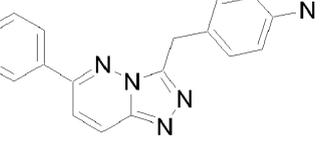
Ejemplo N.º	Estructura
12*	
13*	
14*	
15*	
16*	
17*	
18*	
19*	

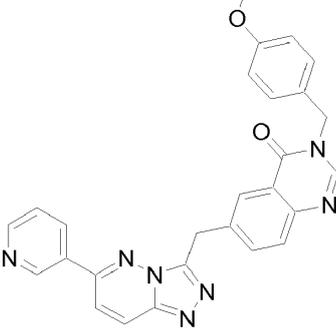
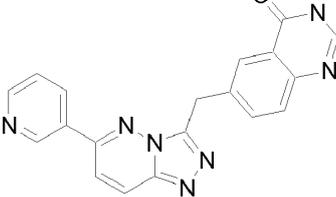
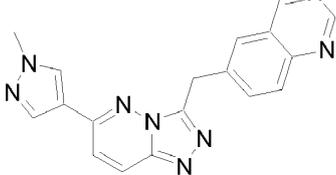
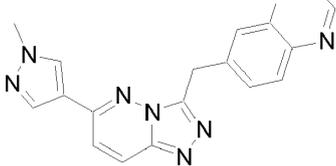
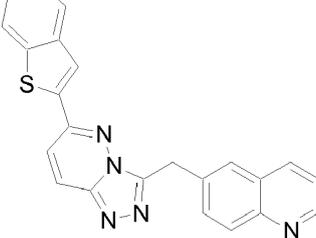
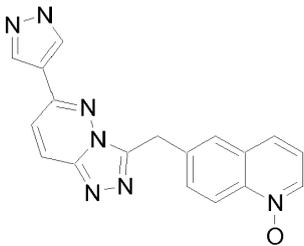
Ejemplo N.º	Estructura
20*	
21*	
22*	
23*	
24*	
25*	
26*	
27*	
28*	

Ejemplo N.º	Estructura
29*	
30*	
31*	
32*	
33*	
34*	
35*	
36*	
37*	
38*	
39*	

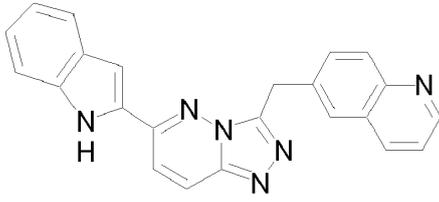
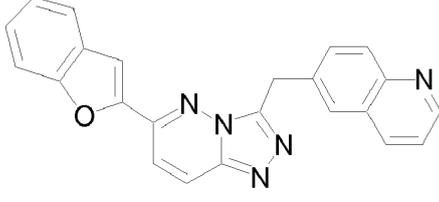
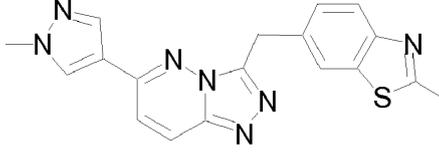
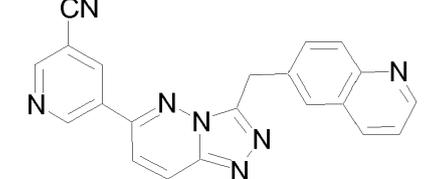
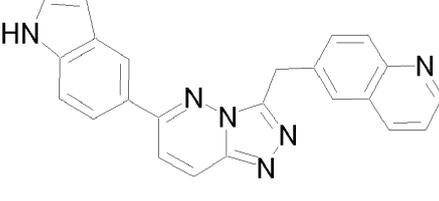
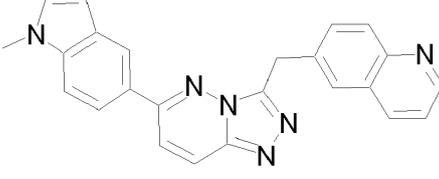
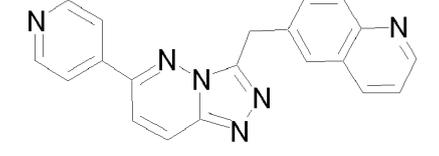
Ejemplo N.º	Estructura
40*	
41*	
42*	
43*	
44*	
45*	
46*	
47*	
48*	
49*	

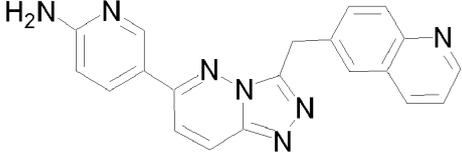
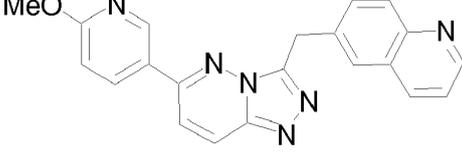
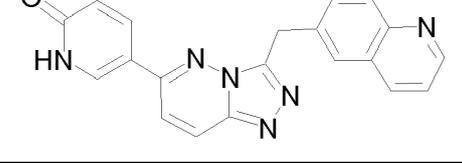
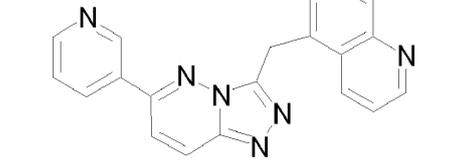
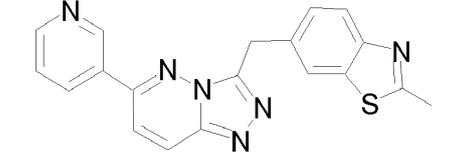
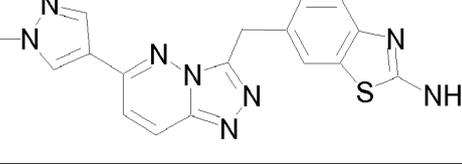
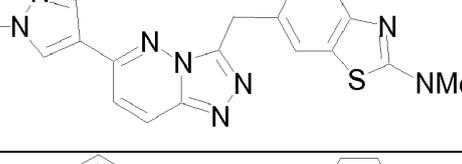
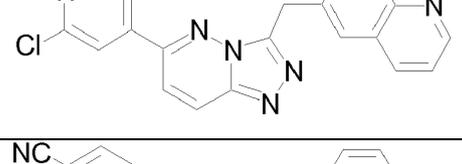
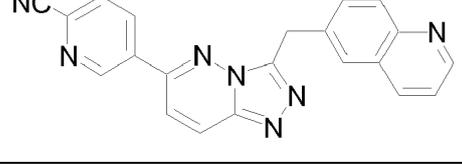
Ejemplo N.º	Estructura
50*	<p>Chemical structure of compound 50*: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a thiophene ring. The thiophene ring is further substituted at the 2-position with a piperazine ring via a carbonyl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a benzofuran ring via a methylene group.</p>
51*	<p>Chemical structure of compound 51*: Similar to 50*, but the piperazine ring is substituted with a 2-methoxyethyl group.</p>
52*	<p>Chemical structure of compound 52*: Similar to 50*, but the piperazine ring is substituted with a morpholine ring via a methylene group.</p>
53*	<p>Chemical structure of compound 53*: Similar to 50*, but the piperazine ring is substituted with an isobutylamino group.</p>
54*	<p>Chemical structure of compound 54*: Similar to 50*, but the piperazine ring is substituted with a sulfonamide group (SO₂ group).</p>
55*	<p>Chemical structure of compound 55*: Similar to 50*, but the piperazine ring is substituted with a dimethylamino group.</p>
56*	<p>Chemical structure of compound 56*: Similar to 50*, but the piperazine ring is substituted with a sulfonamide group (SO₂ group) and a methyl group.</p>
57	<p>Chemical structure of compound 57: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a thiophene ring. The thiophene ring is further substituted at the 2-position with a benzimidazole ring via a carbonyl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a benzimidazole ring via a methylene group.</p>
58	<p>Chemical structure of compound 58: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a thiophene ring. The thiophene ring is further substituted at the 2-position with a benzimidazole ring via a carbonyl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a benzimidazole ring via a methylene group. The benzimidazole ring is further substituted with a fluorine atom and a 4-methoxyphenyl group.</p>
59	<p>Chemical structure of compound 59: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a thiophene ring. The thiophene ring is further substituted at the 2-position with a benzimidazole ring via a carbonyl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a benzimidazole ring via a methylene group. The benzimidazole ring is further substituted with a fluorine atom and a benzimidazole ring.</p>

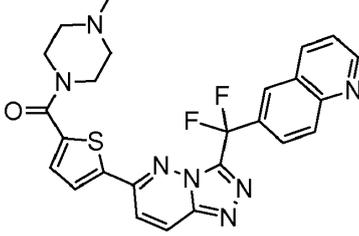
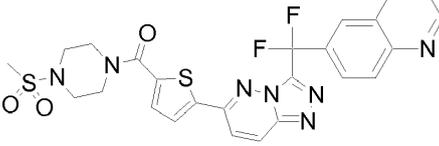
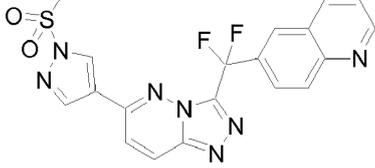
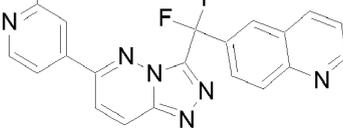
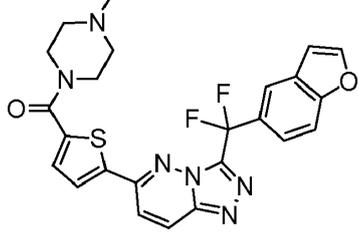
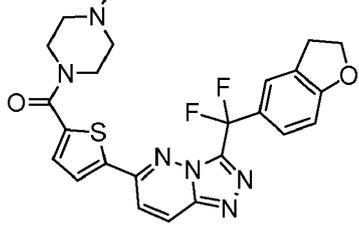
Ejemplo N.º	Estructura
60	
61	
62*	
63*	
64*	
65*	
66	
67*	

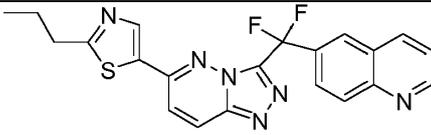
Ejemplo N.º	Estructura
68*	
69*	
70*	
71*	
72*	
73*	

Ejemplo N.º	Estructura
74*	The structure of compound 74* features a central 1,2,4-triazole ring. This triazole is substituted at the 5-position with a 2-thienyl group (a benzene ring fused to a five-membered ring containing a sulfur atom). It is also substituted at the 3-position with a 2-(quinolin-2-ylmethyl) group (a benzene ring fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom, with a methylene group at the 2-position).
75*	The structure of compound 75* features a central 1,2,4-triazole ring. This triazole is substituted at the 5-position with a 2-(3-hydroxypropyl) group (a three-carbon chain ending in a hydroxyl group). It is also substituted at the 3-position with a 2-(quinolin-2-ylmethyl) group.
76*	The structure of compound 76* features a central 1,2,4-triazole ring. This triazole is substituted at the 5-position with a 2-imidazol-5-yl group (an imidazole ring attached at its 5-position). It is also substituted at the 3-position with a 2-(quinolin-2-ylmethyl) group.
77*	The structure of compound 77* features a central 1,2,4-triazole ring. This triazole is substituted at the 5-position with a 2-(5-chlorothiophen-2-yl) group (a thiophene ring with a chlorine atom at the 5-position). It is also substituted at the 3-position with a 2-(quinolin-2-ylmethyl) group.
78*	The structure of compound 78* features a central 1,2,4-triazole ring. This triazole is substituted at the 5-position with a 2-(4-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl) group (a benzene ring with a tetrazole ring at the 4-position). It is also substituted at the 3-position with a 2-(quinolin-2-ylmethyl) group.
79*	The structure of compound 79* features a central 1,2,4-triazole ring. This triazole is substituted at the 5-position with a 2-(1H-imidazol-5-yl) group (an imidazole ring attached at its 5-position). It is also substituted at the 3-position with a 2-(quinolin-2-ylmethyl) group.

Ejemplo N.º	Estructura
80*	
81*	
82*	
83*	
84*	
85*	
86	
87*	

Ejemplo N.º	Estructura
88*	
89*	
90*	
91*	
92*	
93*	
94*	
95*	
96*	

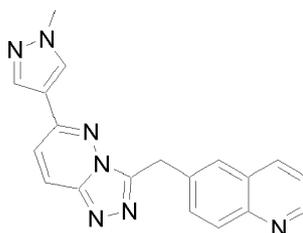
Ejemplo N.º	Estructura
97	
98	
99	
100	
100b	
101	
102	
103	

Ejemplo N.º	Estructura
104	
*ejemplo de referencia	

Ejemplos de síntesis de compuestos individuales se muestran a continuación.

Ejemplo de referencia 1

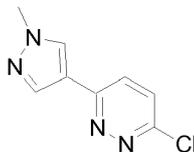
6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



5

Ejemplo 1: etapa a

3-Cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina

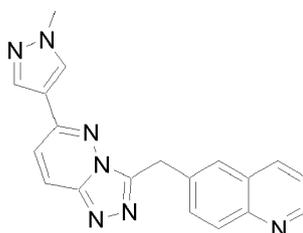


Se cargó un matraz con 3,6-dicloropiridazina (Aldrich, 297 mg, 2,0 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (499 mg, 2,4 mmoles), Na₂CO₃ 2 M (4 ml) y dioxano (4 ml). Se burbujeó argón a través de la reacción durante 60 segundos, seguido de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmoles). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche, seguido de procesamiento acuoso usando EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, seguido de purificación por cromatografía en columna (20 % de acetato de etilo en hexanos), produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (183 mg, 47 %). ¹H-RMN (CD₃OD): δ 8,23 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,84 (1H, s a), 7,34 (1H, s a), 4,00 (3H, s).

15

Ejemplo 1: etapa b

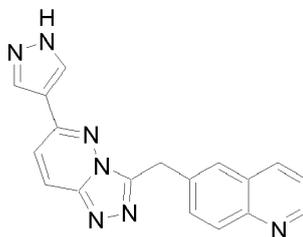
6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



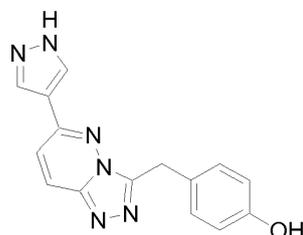
Se disolvieron hidrazida del ácido quinolin-6-il-acético (188 mg, 0,93 mmoles) y 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina (202 mg, 0,93 mmoles, Ejemplo 1: etapa a) en butanol (120 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante la noche acoplada con condensado de reflujo enfriado con agua y línea de argón. La reacción se concentró a vacío, seguido de purificación por HPLC (5-65 % de CH₃CN durante 40 min), produciendo el compuesto del título como un sólido de color tostado (201,6 mg, 65 %). ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,08-9,04 (2H, m), 8,30-8,29 (2H, m), 8,21-8,06 (4H, m), 7,99-7,95 (1H, q, J = 5,3, 3,0 Hz), 7,68-7,65 (1H, d, J = 9,8), 4,85 (2H, s), 3,89 (3H, s), 4,96 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₉H₁₅N₇: 341,37; hallado: 342,3 (M+H).

20

25

Ejemplo de referencia 2**6-[6-(1H-Pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina**

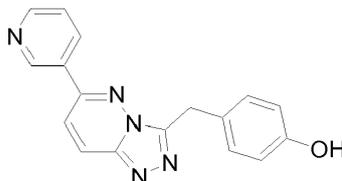
- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,08-9,05 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,26 (1H, m), 8,21-8,19 (2H, m), 8,15-8,12 (2H, m), 7,99-7,90 (1H, m), 7,75-7,65 (1H, m), 4,86 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₈H₁₃N₇: 327,12; hallado: 328,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 3**4-[6-(1H-Pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-fenol**

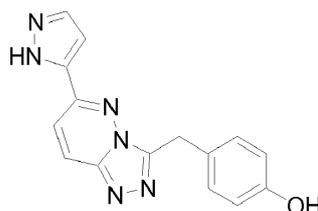
- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,33 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,38-8,35 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,26 (1H, s), 7,79-7,76 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,28-7,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,75-6,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,45 (2H, s), 3,24-3,22 (2H, d, J = 5,3). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₅H₁₂N₆O: 292,11; hallado: 293,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 4

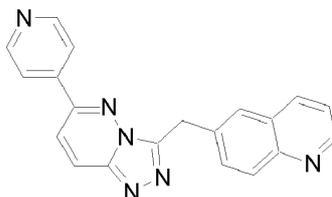
- 15 **4-(6-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol**



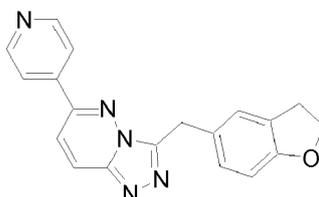
- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,41 (1H, s), 8,93-8,91 (2H, d, J = 9,34 Hz), 8,42-8,40 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,07-8,04 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,01-7,98 (1H, t, J = 7,57 Hz), 7,27-7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,75-6,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,59 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₇H₁₃N₅O: 303,11; hallado: 304,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 5**4-[6-(2H-Pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-fenol**

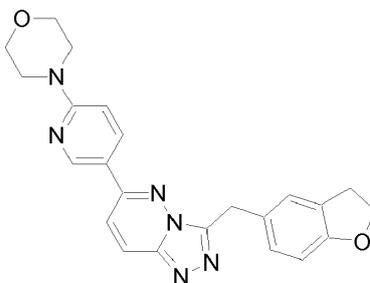
- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H-RMN (CD₃OD/CDCl₃): δ 8,56-8,53 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,32-8,29 (1H, d, J = 10,1 Hz), 8,17-8,19 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,87 (1H, m), 7,26-7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,75-6,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,67-6,65 (1H, m), 4,49 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₅H₁₂N₆O: 292,11; hallado: 293,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 6**6-(6-Piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina**

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,20-9,18 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 9,15-9,13 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 9,00-8,99 (2H, d, *J* = 6,5 Hz), 8,58-8,56 (2H, d, *J* = 6,5 Hz), 8,52-8,49 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 8,42 (1H, s), 8,32-8,26 (2H, d, *J* = 8,8, 10,3 Hz), 8,16-8,14 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 8,09-8,06 (1H, m), 5,07 (2H, s a). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₀H₁₄N₆: 338,37; hallado: 339,3 (M+H).

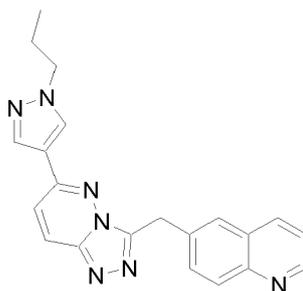
Ejemplo de referencia 7**3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 8,91-8,88 (2H, d, *J* = 6,5 Hz), 8,48-8,47 (2H, d, *J* = 6,8 Hz), 8,34-8,31 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 8,00-7,89 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,15 (1H, s), 7,07-7,04 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,55-6,53 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 4,49 (2H, s), 4,38-4,34 (2H, t, *J* = 8,8 Hz), 3,04-3,00 (2H, d, *J* = 8,5 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₉H₁₅N₅O: 329,13; hallado: 330,2 (M+H).

15 Ejemplo de referencia 8**3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 8,52-8,51 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 8,26-8,23 (1H, dd, *J* = 2,2, 9,3 Hz), 8,06-8,03 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,74-7,72 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,05-7,01 (2H, m), 6,94-6,92 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 6,45-6,42 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,33 (2H, s), 4,28-4,24 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 3,64-6,32 (4H, m), 3,52-3,50 (4H, m), 2,93-2,89 (2H, t, *J* = 8,8 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₃H₂₂N₆O₂: 414,18; hallado: 415,3 (M+H).

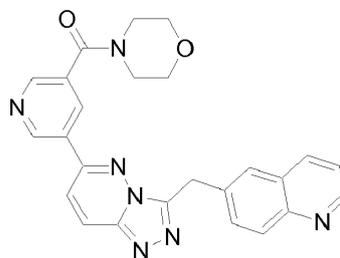
Ejemplo de referencia 9**6-[6-(1-Propil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina**



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,18-9,16 (1H, dd, $J = 1,5, 5,5$ Hz), 9,14-9,12 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,46 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,30-8,19 (4H, m), 8,07-8,04 (1H, q, $J = 3,0, 5,3$ Hz), 7,78-7,76 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 4,96 (2H, s), 4,24-4,20 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,99-1,90 (2H, m), 0,91-0,93 (3H, t, $J = 7,3$ Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7$: 369,17; hallado: 370,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 10

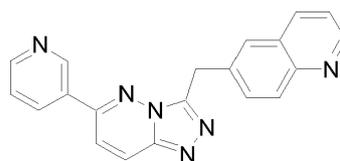
Morfolin-4-il-[5-(3-quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-piridin-3-il]-metanona



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,22-9,20 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,72-8,70 (2H, m), 8,41-8,40 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 8,28-8,23 (2H, m), 7,91-7,89 (2H, m), 7,77-7,74 (1H, dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 7,44-7,41 (1H, q, $J = 4,2$), 4,55 (2H, s), 3,73 (4H, s a), 3,51 (2H, s a), 3,38 (2H, s a). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$: 451,18; hallado: 452,4 (M+H).

Ejemplo de referencia 11

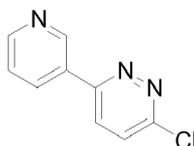
6-(6-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina



15

Ejemplo 11: etapa a

3-Cloro-6-piridin-3-il-piridazina

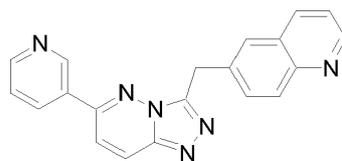


20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1: etapa a. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,21 (1H, dd, $J = 1,0, 2,5$ Hz), 8,77 (1H, dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz), 8,46 (1H, ddd, $J = 1,8, 2,5, 8,1$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), (1H, ddd, $J = 1,0, 4,8, 8,1$ Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_3$: 191,0/192,0 hallado: 192,2/194,4 (M+H/M+2+H).

Ejemplo 11: etapa b

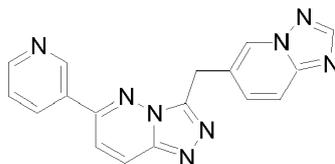
6-(6-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1: etapa b. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,81 (1H, m), 9,50 (1H, m), 9,27 (1H, m), 9,25 (1H, dd, *J* = 1,5, 5,3 Hz), 9,16 (1H, m), 8,86 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 8,71 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 8,58 (1H, m), 8,42 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,36 (1H, m), 8,14 (1H, dd, *J* = 5,3, 8,3 Hz), 5,22 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₀H₁₆N₆: 338,1; hallado: 339,3 (M+H).

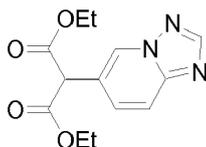
Ejemplo de referencia 12

6-Piridin-3-il-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



Ejemplo 12: etapa a

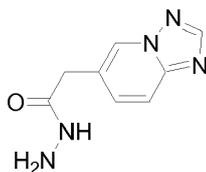
10 Éster dietílico del ácido 2-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-malónico



15 Se añadió malonato de dietilo (400 µl) a una mezcla de 6-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (245 mg, 1 mmol), yoduro de cobre (19 mg, 0,1 mmoles), bifenil-2-ol (34 mg, 0,2 mmoles) y Cs₂CO₃ en THF (5 ml). La disolución heterogénea se agitó durante 16 h a 70 °C. Después de enfriarse, la mezcla se repartió entre cloroformo (40 ml) y NH₄Cl ac (20 ml). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl (3 x 15 ml), NaHCO₃ (20 ml) y salmuera (20 ml), entonces se secó sobre Na₂SO₄. La concentración de la disolución, seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida en SiO₂, dio el producto (170 mg, 61 %) como un vidrio incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,77 (1H, m), 8,37 (1H, s), 7,78 (1H, dd, *J* = 0,9, 9,1 Hz), 7,69 (1H, dd, *J* = 1,8, 9,3 Hz), 4,76 (1H, s), 4,27 (4H, m), 1,30 (6H, t, *J* = 7,3 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₃H₁₅N₃O₄: 277,1; hallado: 278,2 (M+H).

20 Ejemplo 12: etapa b

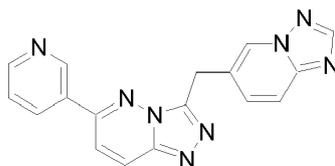
Hidrazida del ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-acético



25 A una disolución de éster dietílico del ácido 2-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il-malónico como se preparó en el Ejemplo 12: etapa a (170 mg, 0,6 mmoles) en dioxano (4 ml) y MeOH (6 ml) se añadió NaOH 2 N (1,2 ml, 2,4 mmoles). La reacción se agitó durante 4 h a ta, entonces la disolución se ajustó a pH~2 con HCl 0,5 N. La disolución se agitó durante 1 h (se produce descarboxilación) y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH seco (15 ml), se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (500 µl, 6,8 mmoles). La disolución se agitó durante 4 h a ta, se filtró, y los componentes volátiles se eliminaron a vacío. ¹H-RMN (CD₃OD/CDCl₃): δ 9,23 (1H, s), 9,15 (1H, s), 8,26 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,15 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,02 (2H, s), 3,77 (3H, s). El residuo se disolvió en EtOH (10 ml) y se añadió hidracina (50 µl). La disolución se calentó a 70 °C durante 14 h y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se redisolvió tres veces en EtOH y se concentró a vacío para eliminar el exceso de hidracina. El material se usó sin más purificación. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 9,34 (1H, s a), 8,81 (1H, s), 8,46 (1H, s), 7,79 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,56 (1H, dd, *J* = 1,5, 9,0 Hz), 3,45 (2H, s, enmascarado por el pico de H₂O).

Ejemplo 12: etapa c

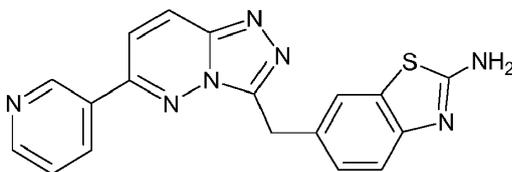
35 6-Piridin-3-il-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1: etapa b. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,48 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,96 (1H, ddd, $J = 1,5, 2,0, 8,1$ Hz), 8,94 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,57 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 8,03 (1H, m, $J = 5,3, 8,1$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 4,89 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_8$: 328,1; hallado: 329,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 13

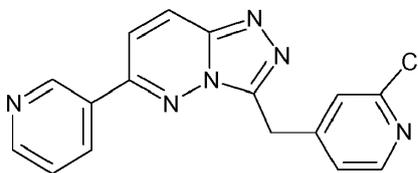
6-(6-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-benzotiazol-2-ilamina



- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de hidrazida del ácido (2-amino-benzotiazol-6-il)-acético (0,65 mmoles) y 3-cloro-6-piridin-3-il-piridazina (0,34 mmoles) proporcionando un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,30 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,78 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz, 1,7 Hz), 8,50 (1H, m), 8,49 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,64 (1H, ddd, $J = 8,1$ Hz, 4,8 Hz, 1,0 Hz), 7,42 (2H, s), 7,26 (2H, s), 4,61 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{S}$: 359,1; hallado 360,3 (M+H).

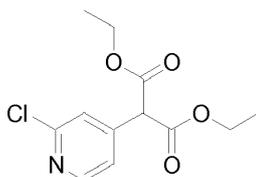
Ejemplo de referencia 14

- 15 **3-(2-Cloro-piridin-4-ilmetil)-6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**



Ejemplo 14: etapa a

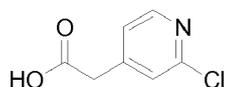
Éster dietílico del ácido 2-(2-cloro-piridin-4-il)-malónico



- 20 El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro a partir de 2-cloro-4-yodopiridina (4,18 mmoles) por el método de Hennessy y Buchwald (Org. Lett. 2002, 4, 269). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 8,37 (1H, dd, $J = 21$ Hz, 5,2 Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 49$ Hz, 1,4 Hz), 7,24 (1H, ddd, $J = 55$ Hz, 5,2 Hz, 1,5 Hz), 4,23 (4H, m), 3,61 (1H, s), 1,28 (6H, m). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl}$: 271,1; hallado 272,1 (M+H).

Ejemplo 14: etapa b

- 25 **Ácido (2-cloro-piridin-4-il)-acético**

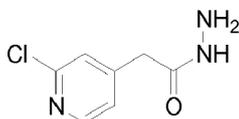


El producto de la etapa precedente (2,43 mmoles) se disolvió en metanol (20 ml), se trató con NaOH acuoso 2 N (4,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se trató con HCl acuoso 2 N (4,0 ml), se concentró a sequedad a vacío, se disolvió en metanol y se filtró. La concentración del filtrado a vacío dio el compuesto del título

como un sólido amarillo higroscópico. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,32 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,43 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 1,5 Hz), 3,64 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2\text{Cl}$: 171,0; hallado 172,1 (M+H).

Ejemplo 14: etapa c

Hidrazida del ácido (2-cloro-piridin-4-il)-acético

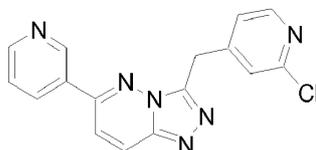


5

El compuesto del título se preparó como un sólido amarillo claro a partir del producto de la etapa precedente (2,43 mmoles) por el método del Ejemplo 17: etapa b. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,30(d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 5,1 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H).

Ejemplo 14: etapa d

10 **3-(2-Cloro-piridin-4-ilmetil)-6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

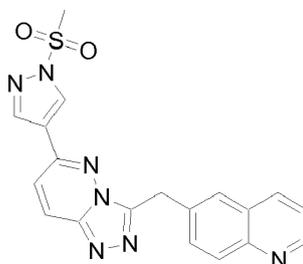


15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 como un sólido naranja pálido a partir de hidrazida del ácido (2-cloro-piridin-4-il)-acético (0,61 mmoles) y 3-cloro-6-piridin-3-il-piridazina (0,33 mmoles). ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 9,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,79 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 1,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,30 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,28 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,58 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,34 (1H, m), 4,67 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{Cl}$: 322,1; hallado 323,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 15

6-[6-(1-Metanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



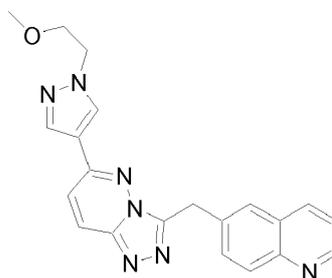
20

A una disolución de 6-[6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina como se preparó en el Ejemplo 3 (10 mg, 0,03 mmoles) y DIEA (9 μl , 0,05 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (4 μl , 0,05 mmoles). La reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se concentró a vacío, seguido de purificación por HPLC (5-65 % de CH_3CN durante 35 min), produciendo el compuesto del título (3,1 mg, 31 %) como un sólido blanco. ^1H -RMN (CD_3OD): δ 9,06-9,00 (2H, q, J = 5,3, 7,0 Hz), 8,89 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,29-8,10 (4H, m), 7,96-7,92 (1H, q, J = 5,3, 3,0), 7,75-7,73 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,87 (2H, s), 3,42 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 405,10; hallado: 406,1 (M+H).

25

Ejemplo de referencia 16

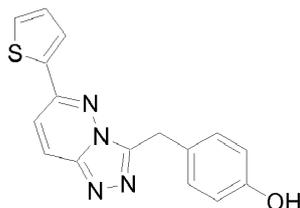
6-[6-[1-(2-Metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



5 A una disolución de 6-[6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina como se preparó en el Ejemplo 3 (19 mg, 0,06 mmoles) y K₂CO₃ (12 mg, 0,09 mmoles) en EtOH (2 ml) se añadió éter 2-bromoetilmetílico (8 µl, 0,09 mmoles). La reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se concentró a vacío, seguido de purificación por HPLC (5-65 % de CH₃CN durante 35 min), produciendo el compuesto del título (2,8 mg, 15 %) como un vidrio claro. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,05-9,03 (1H, dd, J = 3,7, 5,3 Hz), 9,02-8,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,32 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,18-8,08 (4H, m), 7,95-7,91 (1H, q, J = 3,0, 5,5 Hz), 7,66-7,63 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,84 (2H, s), 4,30-4,28 (2H, t, 4,8 Hz), 3,70-3,76 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,23 (2H, s a). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₁H₁₉N₇O: 385,17; hallado: 386,2 (M+H).

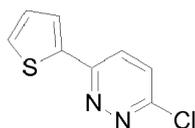
Ejemplo de referencia 17

10 **4-(6-Tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol**



Ejemplo 17: etapa a

3-Cloro-6-tiofen-2-il-piridazina

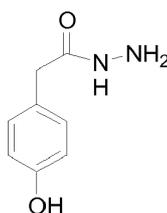


15 Se combinaron 3,6-dicloropiridizina (149,9 mg, 1 mmol) y 2-bromuro-tiofeno de cinc (Aldrich, 0,5 M, 1 ml, 0,5 mmoles) con THF (2 ml) y se burbujeó con argón durante 60 segundos. A la mezcla de reacción se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg, 0,01 mmoles). La reacción se calentó a 65 °C durante la noche. La reacción se concentró a vacío, se adsorbió a sílice, seguido de purificación por cromatografía en columna (20 % de acetato de etilo en hexanos) produciendo el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 7,75-7,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,67-7,66 (1H, dd, J = 1,2, 3,7 Hz), 7,53-7,52 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,50-7,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,18-7,16 (1H, t, J = 5,3 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₈H₅CN₂S: 195,98; hallado: 197,2 (M+H).

20

Ejemplo 17: etapa b

Hidrazida del ácido (4-hidroxi-fenil)-acético

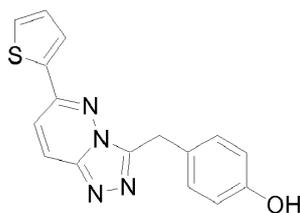


25 A una disolución de éster metílico del ácido (4-hidroxi-fenil)-acético (5 g, 30,08 mmoles) en MeOH (20 ml, anhidro) se añadió hidracina (3,77 ml, 120,35 mmoles) y entonces se calentó a 55 °C durante 1 hora. Se formó un precipitado blanco durante el calentamiento. La reacción se enfrió entonces a ta y se agitó durante una hora adicional para facilitar la precipitación de sólido. La reacción se filtró y el sólido se lavó con MeOH y se secó produciendo el producto deseado (4,3 g, 86 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO): δ 9,20 (1H, s), 9,10 (1H, s), 7,04-7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,67-6,65 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,17-4,16 (2H, s), 4,11-4,09 (1H, q, J = 5,0, 5,5 Hz).

30

Ejemplo 17: etapa c

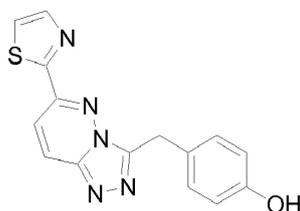
4-(6-Tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol



- 5 Una disolución que contiene 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (58 mg, 0,29 mmoles) Ejemplo 17: etapa a e hidrazida del ácido (4-hidroxi-fenil)-acético (120 mg, 0,58 mmoles) en butanol (5 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a ta y los sólidos se filtraron y se lavaron con MeOH. El sólido se recrystalizó en MeOH dando el compuesto del título como un sólido de color tostado. ¹H-RMN (CD₃OD/CDCl₃): δ 8,12-8,10 (1H, d, J = 9,34 Hz), 7,83-7,82 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,78-7,76 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,67-7,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,34-7,32 (2H, d, J = 6,5 Hz), 7,22-7,21 (1H, m), 6,77-6,75 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,49 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₆H₁₂N₄OS: 308,07; hallado: 309,2 (M+H).

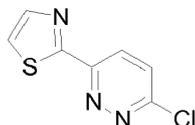
Ejemplo de referencia 18

- 10 **4-(6-Tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol**



Ejemplo 18: etapa a

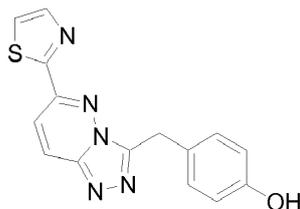
3-Cloro-6-tiazol-2-il-piridazina



- 15 Se disolvieron 3,6-dicloropiridizina (149,9 mg, 1 mmol) y 2-bromuro-tiazol de cinc (0,5 M Aldrich, 2,4 ml, 1,2 mmoles) en THF (2 ml) y se burbujeó con argón durante 60 segundos. A la mezcla de reacción se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,05 mmoles). La reacción se calentó a 65 °C durante la noche. El análisis por LCMS mostró conversión al producto al 60 % - ESI-MS (m/z): Calcd. para C₇H₄ClN₃S: 196,98; hallado: 198,2.
- 20 Por tanto, se añadieron otra porción de 2-bromuro-tiazol de cinc (0,5 M Aldrich, 2,4 ml, 1,2 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg, 0,05 mmoles) y el calentamiento continuó durante 4 horas hasta que la reacción se completó. La reacción se concentró a vacío, se adsorbió a sílice, seguido de purificación por cromatografía en columna (20 % de acetato de etilo en hexanos) produciendo el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 8,32-8,30 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95-7,94 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,84-7,81 (1H, d, J = 9,09 Hz), 7,73-7,72 (1H, d, J = 3,2 Hz).

- 25 **Ejemplo 18: etapa b**

4-(6-Tiazol-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol

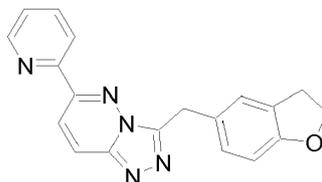


- 30 Se combinaron 3-cloro-6-tiazol-2-il-piridazina (20 mg, 0,10 mmoles) e hidrazida del ácido (4-hidroxi-fenil)-acético (20 mg, 0,12 mmoles) en butanol (5 ml), acoplado con condensador relleno de agua y se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se concentró a vacío, seguido de purificación por HPLC (10-80 % de CH₃CN durante 25 min) produciendo el compuesto del título (11,5 mg, 37 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD/CDCl₃): δ 8,26-8,24 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,17-8,15 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,05-8,04 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,82-7,81 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,32-

7,30 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 6,77-6,74 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,53 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{15}H_{11}N_5OS$: 309,07; hallado: 310,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 19

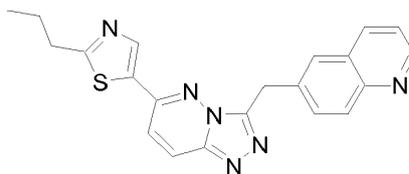
3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-piridin-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$): δ 8,78-8,77 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,43-8,41 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 8,38-8,36 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,24-8,21 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,09-8,05 (1H, t, $J = 9,6$ Hz), 7,62-7,5 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 6,69-6,67 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,51 (2H, s), 4,47-4,43 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 3,13-3,08 (2H, t, $J = 8,6$ Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{19}H_{15}N_5O$: 329,13; hallado: 330,3 (M+H).

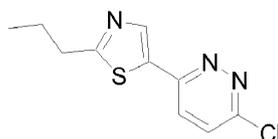
Ejemplo de referencia 20

6-[6-(2-Propil-tiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



Ejemplo 20: etapa a

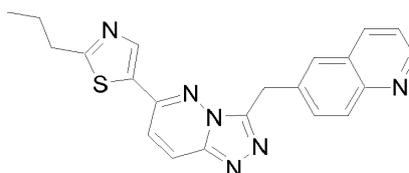
15 3-Cloro-6-(2-propil-tiazol-5-il)-piridazina



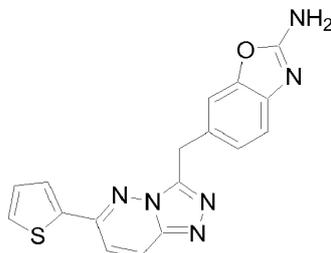
20 Se añadió gota a gota N-butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,3 ml, 3,3 mmoles) durante 2 min a una disolución a -78 °C de 2-propiltiazol (380 mg, 3 mmoles) en THF (8 ml). Después de agitar durante 45 min a -78 °C, se añadió una disolución de cloruro de cinc (0,5 M en THF, 7 ml, 3,5 mmoles). La disolución se agitó durante 1 h, durante la cual se calentó hasta ta. Se añadieron tetraquis-trifenilfosfina (172 mg, 0,15 mmoles) y 3,6-dicloropiridazina y la reacción se calentó a 68 °C durante 16 h. Después de enfriarse hasta ta, se añadieron metanol (3 ml) y HCl 2 N (2 ml). El pH se ajustó a ~ 8 con Na_2CO_3 y la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2×10 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración de la disolución a vacío, seguido de cromatografía ultrarrápida en SiO_2 , dio el producto como un sólido blanquecino (200 mg, 28 %). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,16 (1H, s), 7,77 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,04 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,89 (2H, sexteto, $J = 7,6$ Hz), 1,06 (2H, t, $J = 7,6$ Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{10}H_{10}ClN_3S$: 239,0/241,0; hallado: 240,2/242,2 (M+H; M+2+H).

Ejemplo 20: etapa b

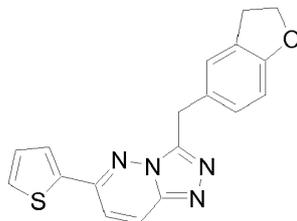
6-[6-(2-Propil-tiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17: etapa b. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,29 (1H, d, $J = 8,3$), 9,26 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,97 (1H, s), 8,72 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 8,60 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,55 (1H, s), 8,37 (2H, s), 8,15 (1H, dd, $J = 5,6, 8,3$ Hz), 5,11 (2H, s), 7,98 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 3,26 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,94 (2H, sexteto, $J = 7,3$ Hz), 1,06 (2H, t, $J = 7,3$ Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{21}H_{18}N_6S$: 386,1; hallado: 387,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 21**6-(6-Tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-benzooxazol-2-ilamina**

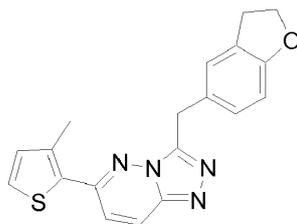
- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,05-8,03 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,66-7,65 (1H, dd *J* = 1,2, 3,6 Hz), 7,46-7,44 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,23-7,15 (2H, m), 4,64 (2H, s), 3,49 (2H, s). ESI-MS (*m/z*): Calcd. para C₁₇H₁₂N₆OS: 348,08; hallado: 349,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 22**3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

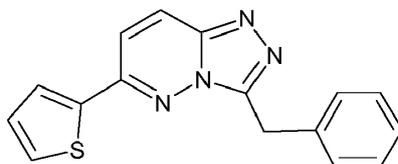
- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,05-8,03 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,67-7,66 (1H, dd, *J* = 1,0, 3,7 Hz), 7,56-7,55 (1H, d, *J* = 1,0, 5,0 Hz), 7,47-7,44 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,35 (1H, s), 7,29-7,27 (1H, m), 7,19-7,16 (1H, q, *J* = 3,7 Hz), 6,72-6,70 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,53-4,49 (4H, m), 3,18-3,13 (2H, t, *J* = 8,8 Hz). ESI-MS (*m/z*): Calcd. para C₁₈H₁₄N₄OS: 334,09; hallado: 335,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 23

- 15 **3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**



- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,06-8,04 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,42-7,41 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 7,40-7,37 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,28 (1H, s), 7,20-7,18 (1H, d, *J* = 6,82 Hz), 7,02-7,00 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 6,71-6,69 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,56-4,49 (4H, m), 3,17-3,12 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 2,55 (3H, s). ESI-MS (*m/z*): Calcd. para C₁₉H₁₆N₄OS: 348,10; hallado: 349,2 (M+H).

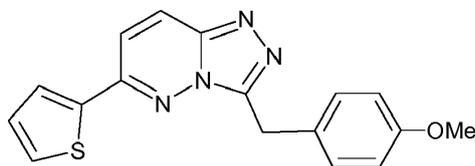
Ejemplo de referencia 24**3-Bencil-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 a partir de hidrazida del ácido fenilacético (0,67 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,21 mmoles). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,66 (1H, dd, *J* = 3,8 Hz, 1,3 Hz), 7,55 (1H, dd, *J* = 5,0 Hz, 1,0 Hz), 7,53 (2H, m), 7,46 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 7,31 (2H,

m), 7,24 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 3,8 Hz), 4,60 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $C_{16}H_{12}N_4S$: 292,1; hallado 293,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 25

3-(4-Metoxi-bencil)-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



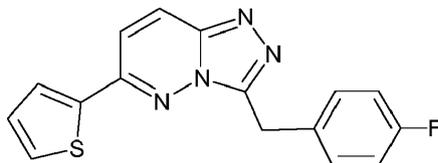
5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 a partir de hidrazida del ácido 4-metoxifenilacético (1,39 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,32 mmoles) como un sólido naranja pálido. 1H RMN (CD_3OD) δ 8,17 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,92 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, 1,2 Hz), 7,88 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,0 Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 3,8 Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 4,51 (s, 2H), 3,75 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $C_{17}H_{14}N_4OS$: 322,1; hallado 323,2 (M+H).

10

Ejemplo de referencia 26

3-(4-Fluoro-bencil)-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

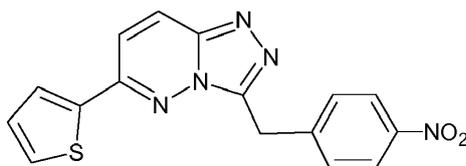


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 a partir de hidrazida del ácido 4-fluorofenilacético (1,04 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,52 mmoles) como un sólido beis pálido. 1H RMN (CD_3OD) δ 8,19 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,93 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, 0,9 Hz), 7,90 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,0 Hz), 7,50 (2H, dd, $J = 9,0$ Hz, 5,3 Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 5,3$ Hz, 3,8 Hz), 7,06 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,59 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $C_{16}H_{11}FN_4S$: 310,1; hallado 311,2 (M+H).

15

Ejemplo de referencia 27

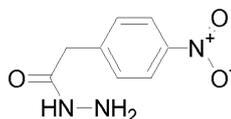
3-(4-Nitro-bencil)-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



20

Ejemplo 27: etapa a

Hidrazida del ácido 4-nitrofenilacético



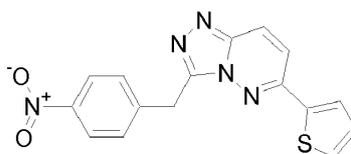
Se trató una disolución de ácido 4-nitrofenilacético (2,81 mmoles) en diclorometano seco (10 ml) con una disolución 2 N de cloruro de oxalilo (3,0 ml) y DMF (0,02 ml) mediante jeringa, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad a vacío y el producto en bruto se disolvió en diclorometano seco (20 ml), se trató con hidracina anhidra (11,1 mmoles) mediante jeringa, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión resultante se filtró, los sólidos se aclararon con diclorometano, se disolvieron en MeOH/ CH_2Cl_2 , se filtraron y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título como un sólido naranja. 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,54 (2H, s).

25

30

Ejemplo 27: etapa b

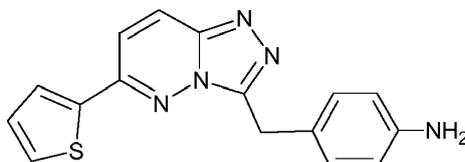
3-(4-Nitro-bencil)-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



5 El compuesto del título se preparó como un sólido de color tostado pálido a partir del producto de la etapa precedente (0,52 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,27 mmoles), como se preparó en el Ejemplo 17: etapa a por el método del Ejemplo 16: etapa b. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,18 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,67 (3H, m), 7,58 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,0 Hz), 7,51 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, 3,7 Hz), 4,70 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 337,1; hallado 338,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 28

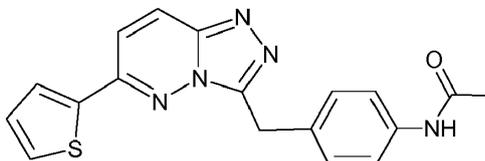
4-(6-Tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenilamina



10 El producto del ejemplo precedente (0,20 mmoles) se hidrogenó sobre 10 % en peso de paladio (0) sobre carbón (9 mg) en 2:1 de EtOH/THF (12 ml) a temperatura ambiente y presión durante 2 días, se filtró sobre Celite 521, se concentró y se purificó dos veces por CCF preparativa (10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 sobre sílice) dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,08 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, 1,0 Hz), 7,67 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,0 Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 3,8 Hz), 6,69 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,03 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}$: 307,1; hallado 308,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 29

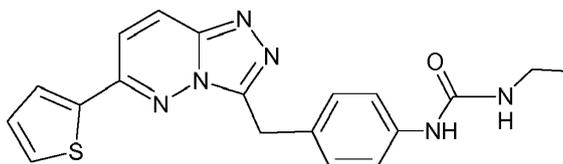
N-[4-(6-Tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenil]-acetamida



20 El producto del ejemplo precedente (0,09 mmoles) se trató con cloruro de acetilo (0,14 mmoles) y trietilamina (1,43 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró y se purificó por CCF preparativa (10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 sobre sílice) dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,18 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,93 (1H, m), 7,90 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, 1,1 Hz), 7,52 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,24 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, 3,8 Hz), 4,56 (2H, s), 2,10 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$: 349,1; hallado 350,3 (M+H).

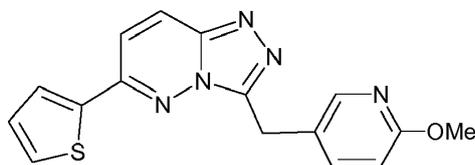
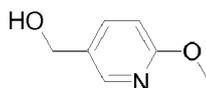
Ejemplo de referencia 30

1-Etil-3-[4-(6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenil]-urea

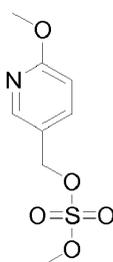


30 El producto del Ejemplo 32 (0,12 mmoles) se trató con isocianato de etilo (0,19 mmoles) y trietilamina (0,72 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, se concentró y se purificó dos veces por CCF preparativa (10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 , luego 7,5 % de MeOH/ CH_2Cl_2 sobre sílice) dando el compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,05 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, 1,2 Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,0 Hz), 7,55 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,18 (1H dd, $J = 5,0$ Hz, 3,8 Hz), 4,51 (2H s.), 3,21 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, t, $J = 7,3$ Hz). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}$: 378,1; hallado 379,2 (M+H).

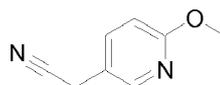
35

Ejemplo de referencia 31**3-(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina****Ejemplo 31: etapa a****5 (6-Metoxi-piridin-3-il)-metanol**

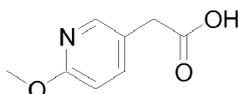
Se trató una disolución de 6-metoxi-nicotinato de metilo (50 mmoles) en metanol anhidro (60 ml) con borohidruro de sodio (122 mmoles) a 0 °C, se calentó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se calentó a reflujo durante 6 h. El producto de reacción incompleto se concentró a sequedad a vacío, se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (70 ml), se trató con más borohidruro de sodio (122 mmoles) y se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con metanol, se filtró sobre una frita de vidrio gruesa, los sólidos se lavaron con metanol, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió repetidamente en metanol, se filtró y se concentró a vacío hasta que no quedaron sólidos, entonces se trituró con 10 % de MeOH/CH₂Cl₂, se filtró y se concentró. El producto impuro se adsorbió entonces sobre gel de sílice, se vertió sobre un tapón de 9,5 x 5,5 cm de gel de sílice, y se eluyó con un gradiente del 0 al 15 % de MeOH/CHCl₃, y las fracciones puras se concentraron a vacío dando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,08 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,60 (2H, s), 3,92 (3H, s).

Ejemplo 31: etapa b**Éster metílico del éster 6-metoxi-piridin-3-ilmetílico del ácido sulfúrico**

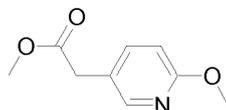
El producto de la etapa precedente (31,3 mmoles) se disolvió en diclorometano anhidro (30 ml) y trietilamina (6,5 ml), se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (38,7 mmoles) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 2 d. La reacción se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,57 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,41 (3H, s).

Ejemplo 31: etapa c**(6-Metoxi-piridin-3-il)-acetonitrilo**

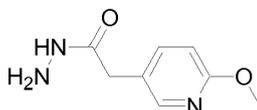
El producto de la etapa precedente (17,0 mmoles) se disolvió en acetonitrilo anhidro (35 ml), se trató con cianuro de sodio (41,6 mmoles) y se calentó a reflujo durante 2 d. La reacción se concentró a sequedad a vacío, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución en gradiente, 0 al 30 % de EtOAc/CHCl₃), y las fracciones de columna puras se concentraron a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,10 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,94 (3H, s), 3,67 (2H, s).

Ejemplo 31: etapa d**Ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-acético**

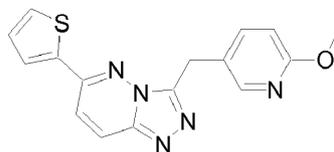
5 El producto de la etapa precedente (14,2 mmoles) se disolvió en etanol reactivo (35 ml), se trató con una disolución de hidróxido potásico (56,7 mmoles) en agua (35 ml) y se calentó a reflujo durante 20 h. La reacción se concentró a sequedad a vacío, el residuo se disolvió en agua, se acidificó a pH 5 con HCl acuoso al 10 % en v/v, y se concentró nuevamente a sequedad a vacío. El producto en bruto se trituró con 10 % de MeOH/CHCl₃, se filtró, y el filtrado se concentró y se secó a vacío durante la noche dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido muy higroscópico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (1H, s), 7,57 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 1,8 Hz), 6,65 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,79 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,13 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para C₈H₉NO₃: 167,1; hallado 168,2 (M+H).

Ejemplo 31: etapa e**Éster metílico del ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-acético**

15 El producto de la etapa precedente (7,88 mmoles) se disolvió en metanol seco bajo argón, se enfrió a -10 °C y se trató con cloruro de tionilo (20,5 mmoles) mediante jeringa. Después de calentar a temperatura ambiente y agitación durante la noche, la reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. La disolución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,04 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,53 (1H, dd, *J* = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 6,73 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,92 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,55 (2H, s).

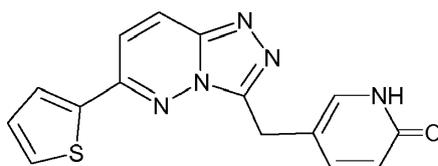
Ejemplo 31: etapa f**Hidrazida del ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-acético**

25 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco a partir del producto de la etapa precedente (5,34 mmoles) por el método del Ejemplo 17: etapa b. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s a, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,21 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,29 (s, 2H). ESI-MS (m/z): Calcd para C₈H₁₁N₃O₂: 181,1; hallado 182,1 (M+H).

Ejemplo 31: etapa g**3-(6-Metoxi-piridin-3-ilmetil)-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 a partir del producto de la etapa precedente (1,40 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,58 mmoles) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,29 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 8,19 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 7,93 (1H, dd, *J* = 3,8 Hz, 1,3 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 7,78 (1H, dd, *J* = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,75 (1H, dd, *J* = 5,1 Hz, 1,1 Hz), 7,24 (1H, dd, *J* = 5,1 Hz, 3,8 Hz), 6,78 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,54 (2H, s), 3,88 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para C₁₆H₁₃N₅OS: 323,1; hallado 324,2 (M+H).

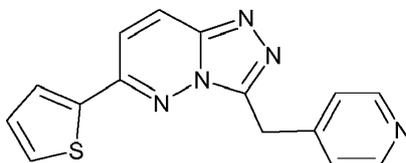
Ejemplo de referencia 32**5-(6-Tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-1H-piridin-2-ona**



El producto del ejemplo precedente (0,23 mmoles) se disolvió en diclorometano anhidro (10 ml), se trató con una disolución 1 N de tribromuro de boro (4,0 ml) en CH_2Cl_2 , y se calentó a reflujo durante 2 d. La reacción se concentró a sequedad a vacío, se disolvió en EtOAc y se extrajo con NaHCO_3 acuoso y NaCl. Las fases acuosas combinadas se concentraron a sequedad a vacío y se trituraron con 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 , se filtraron, y el filtrado evaporado se purificó por CCF preparativa (15 % de MeOH/ CH_2Cl_2 sobre sílice) dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,21 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,96 (1H, m), 7,93 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,76 (1H, m), 7,73 (1H, dd, $J = 9,4$ Hz, 2,5 Hz), 7,62 (1H, m), 7,26 (1H, dd, $J = 5,3$ Hz, 3,8 Hz), 6,54 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 4,42 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}$: 309,1; hallado 310,3 (M+H).

10 Ejemplo de referencia 33

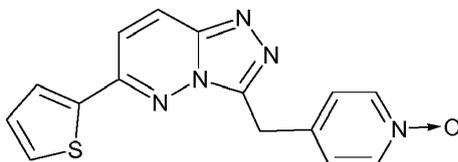
3-Piridin-4-ilmetil-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 a partir de hidrazida del ácido 4-piridinacético (1,81 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,58 mmoles) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,50 (2H dd, $J = 4,6$ Hz, 1,4 Hz), 8,22 (1H d, $J = 9,6$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, 1,2 Hz), 7,93 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,0 Hz), 7,52 (2H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 5,3$ Hz, 3,8 Hz), 4,69 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{S}$: 293,1; hallado 294,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 34

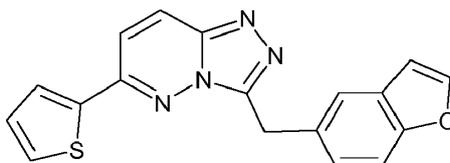
3-(1-Oxi-piridin-4-ilmetil)-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



El producto del ejemplo precedente (0,20 mmoles) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,26 mmoles) en CHCl_3 a 0 °C, se calentó a temperatura ambiente durante 5 h, se lavó con NaHCO_3 acuoso, agua y salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el filtrado evaporado se purificó por CCF preparativa (10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 sobre sílice) dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,32 (2H, m), 8,24 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,95 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, 1,1 Hz), 7,94 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, 1,1 Hz), 7,65 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, 3,8 Hz), 4,72 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}$: 309,1; hallado 310,3 (M+H).

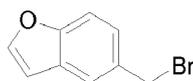
Ejemplo de referencia 35

3-Benzo-furano-5-ilmetil-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



Ejemplo 35: etapa a

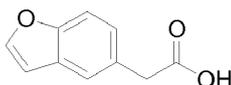
5-Bromometil-benzofurano



- Se añadió N-bromosuccinimida (5,0 mmoles) a una disolución de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilacético (5,0 mmoles) y peróxido de benzoílo (10 mg) en tetracloruro de carbono (100 ml) y se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El producto se recrystalizó en acetato de etilo: hexano (2:1) dando el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,2 Hz), 3,74 (2H, s).

Ejemplo 35: etapa b

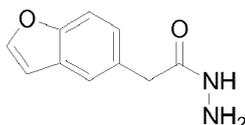
Ácido benzofuran-5-il-acético



- Se añadió N-bromosuccinimida (0,89 g, 5,0 mmoles) a una disolución de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilacético (0,89 g, 5,0 mmoles) y peróxido de benzoílo (10 mg) en tetracloruro de carbono (100 ml) y se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El producto se recrystalizó en acetato de etilo: hexano (2:1) dando 0,39 g (44 %) de sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 3,2 Hz), 3,74 (2H, s).

Ejemplo 35: etapa c

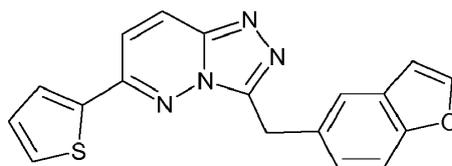
Hidrazida del ácido benzofuran-5-il-acético



- El compuesto del título se preparó como un sólido amarillo a partir del producto de la etapa precedente (1,15 mmoles) por el método del Ejemplo 17: etapa b. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (1H, s a), 7,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 1,0 Hz), 4,24 (2H, s a), 3,43 (2H, s).

Ejemplo 35: etapa d

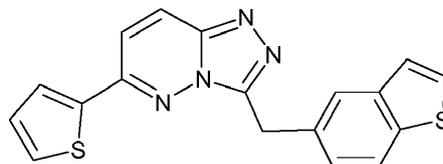
3-Benzofuran-5-ilmetil-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 a partir del producto de la etapa precedente (0,63 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,34 mmoles) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 3,8 Hz, 1,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 5,2 Hz, 1,1 Hz), 7,46 (3H, m), 7,17 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 3,8 Hz), 6,72 (1H, m), 4,69 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para C₁₈H₁₂N₄OS: 332,1; hallado 333,3 (M+H).

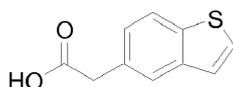
Ejemplo de referencia 36

3-Benzo[b]tiofen-5-ilmetil-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



Ejemplo 36: etapa a

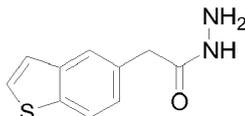
Ácido benzo[b]tiofen-5-il-acético



5 El compuesto del título se preparó tratando 5-metilbenzotiofeno con NBS en tetracloruro de carbono, seguido del tratamiento con cianuro de sodio en DMF y luego se sometió a reflujo con hidróxido sódico acuoso en etanol. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,02-8,00 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,84-7,83 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,51-7,50 (1H, d, *J* = 5,0 Hz), 7,35-7,33 (1H, d, *J* = 9,7 Hz), 3,76 (2H, s).

Ejemplo 36: etapa b

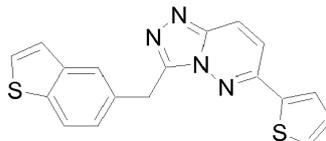
Hidrazida del ácido benzo[b]tiofen-5-il-acético



10 El compuesto del título se preparó como un sólido amarillo a partir del producto de la etapa precedente (1,08 mmoles) por el método del Ejemplo 17: etapa b. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (1H, s a), 7,91 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,75 (1H, d, *J* = 1,0 Hz), 7,73 (1H, d, *J* = 5,8 Hz), 7,42 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 7,26 (1H, dd, *J* = 8,3 Hz, 1,8 Hz), 4,21 (2H, s a), 3,46 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para C₁₀H₁₀N₂OS: 206,1; hallado 207,1 (M+H).

Ejemplo 36: etapa c

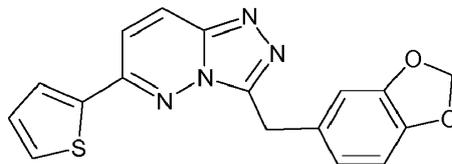
3-Benzo[b]tiofen-5-ilmetil-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 a partir del producto de la etapa precedente (0,53 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,26 mmoles) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,17 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 7,98 (1H, m), 7,90 (1H, dd, *J* = 3,8 Hz, 1,0 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,74 (1H, dd, *J* = 5,0 Hz, 1,3 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 5,5 Hz), 7,46 (1H, dd, *J* = 8,3 Hz, 1,7 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 7,22 (1H, dd, *J* = 5,0 Hz, 3,8 Hz), 4,71 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para C₁₈H₁₂N₄S₂: 348,1; hallado 349,2 (M+H).

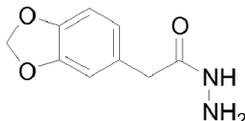
Ejemplo de referencia 37

3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



25 **Ejemplo 37: etapa a**

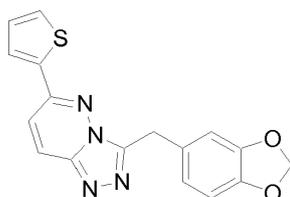
Hidrazida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-acético



30 El compuesto del título se preparó como un sólido rosa pálido a partir de ácido 3,4-(metilendioxi)-fenilacético (1,74 mmoles) por el método del Ejemplo 17: etapa b. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,13 (1H, s a), 6,82 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 6,81 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 6,69 (1H, dd, *J* = 7,9 Hz, 1,6 Hz), 5,96 (2H, s), 4,18 (1H, d, *J* = 4,3 Hz), 3,24 (2H, s).

Ejemplo 37: etapa b

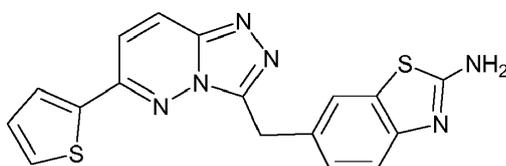
3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 a partir del producto de la etapa precedente (0,39 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,21 mmoles) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,05 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, 1,2 Hz), 7,56 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, 1,1 Hz), 7,46 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 3,8 Hz), 7,00 (m, 2H), 6,75 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,90 (2H, s), 4,51 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$: 336,1; hallado 337,2 (M+H).

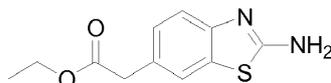
Ejemplo de referencia 38

6-(6-Tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-benzotiazol-2-ilamina



10 **Ejemplo 38: etapa a**

Éster etílico del ácido (2-amino-benzotiazol-6-il)-acético

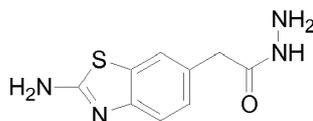


15 Se trató una disolución de ácido (2-amino-benzotiazol-6-il)-acético (0,61 mmoles, como se prepara por Meyer et al. en J. Med. Chem. 1997, 40, 1060) en etanol absoluto (10 ml) con 3 gotas de H_2SO_4 concentrado y aprox. 1 g de tamices moleculares de 4A secos, y se calentó a reflujo durante 3 d. La reacción se concentró a sequedad a vacío, se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 acuoso saturado, se filtró y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,50 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 1,9 Hz), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,65 (2H, s), 3,42 (4H, s [$\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$]), 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz). ESI-MS (m/z): Calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 236,1; hallado 237,1 (M+H).

20

Ejemplo 38: etapa b

Hidrazida del ácido (2-amino-benzotiazol-6-il)-acético

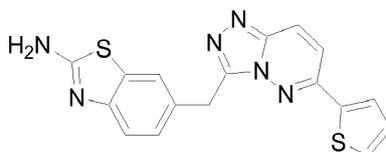


25 El compuesto del título se preparó como un sólido amarillo a partir del producto de la etapa precedente (0,40 mmoles) por el método del Ejemplo 17: etapa b. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s a, 1H), 7,51 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (s a, 2H), 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,25 (s a, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calcd para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$: 222,1; hallado 223,1 (M+H).

25

Ejemplo 38: etapa c

6-(6-Tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-benzotiazol-2-ilamina



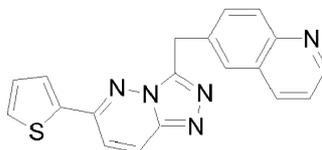
30

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17 a partir del producto de la etapa precedente (0,36 mmoles) y 3-cloro-6-tiofen-2-il-piridazina (0,22 mmoles) como un sólido amarillo. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,36

(1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,08 (1H, dd, $J = 3,8$ Hz, 1,2 Hz), 7,94 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,87 (1H dd, $J = 5,1$ Hz, 1,4 Hz), 7,68 (1H, s), 7,41 (2H, m), 7,26 (3H, m), 4,51 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd para $C_{17}H_{12}N_6S_2$: 364,1; hallado 365,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 39

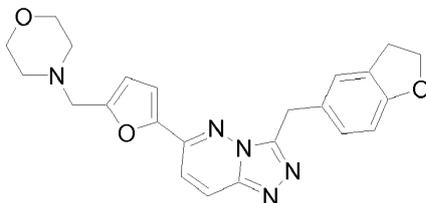
6-(6-Tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 17. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,13-8,11 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,08-8,05 (2H, m), 7,96-7,95 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,90-7,87 (1H, dd, $J = 2,0, 2,0$ Hz), 7,66-7,65 (1H, dd, $J = 1,0, 1,0$ Hz), 7,57-7,56 (1H, dd, $J = 1,3, 1,3$ Hz), 7,48-7,46 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,38-7,35 (1H, q, $J = 4,2$ Hz), 7,18-7,16 (1H, dd, $J = 3,7$ Hz), 4,79 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{19}H_{13}N_5S$: 343,04; hallado: 344,3 (M+H).

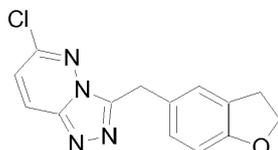
Ejemplo de referencia 40

3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-(5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



Ejemplo 40: etapa a

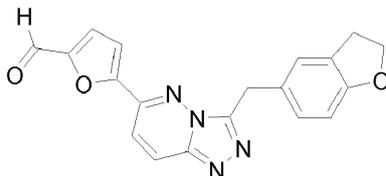
6-Cloro-3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



15 Se combinaron hidrazida del ácido (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-acético (633 mg, 3,3 mmoles) y 3,6-dicloropiridizina (Aldrich, 447 mg, 3,0 mmoles) y se disolvieron en butanol (120 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se volvió amarilla y turbia. Después de enfriarse a ta, la reacción se filtró y se lavó con MeOH dando el producto deseado (816 mg, 95 %) como un sólido de color tostado. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 8,06-8,03 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,27 (1H, s), 7,08-7,06 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 6,72-6,70 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,55-4,50 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,46 (2H, s), 3,18-3,14 (2H, t, $J = 8,58$ Hz).

Ejemplo 40: etapa b

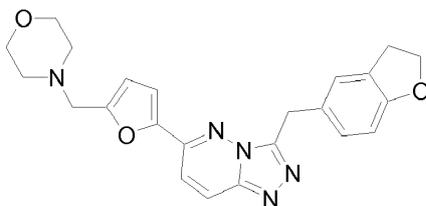
5-[3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-furano-2-carbaldehído



25 Se siguió el procedimiento general para el acoplamiento cruzado de Suzuki como se describe en el Ejemplo 1 usando ácido 2-carbaldehído-furano-5-borónico (24 mg, 0,7 mmoles) y 6-cloro-3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (41 mg, 0,14 mmoles). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{19}H_{14}N_4O_3$: 347,2; hallado: 346,11 (M+H).

Ejemplo 40: etapa c

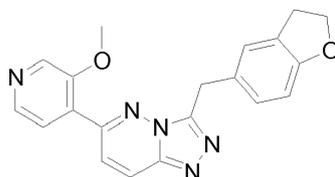
30 **3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-(5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazina**



5 Se combinaron 5-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-furano-2-carbaldehído (21,6 mg, 0,06 mmoles), morfolina (6,5 μ l, 0,07 mmoles) y AcOH (2 gotas) en DCM (1 ml). A ésta se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (19 mg, 0,09 mmoles) y la reacción se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se concentró a vacío, seguido de purificación por HPLC (5-65 % de CH₃CN durante 35 min), produciendo el compuesto del título (5,9 mg, 27 %) como un sólido. ¹H-RMN (CD₃OD/CDCl₃): δ 8,23-8,21 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,81-7,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,42-7,41 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,22 (1H, s), 7,17-7,15 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,99-6,98 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,67-6,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,57 (2H, s), 4,45-4,38 (4H, m), 3,94 (4H, s a), 3,40-3,33 (4H, m), 3,17-3,13 (2H, t, J = 8,8 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₃H₂₃N₅O₃: 417,18; hallado: 418,3 (M+H).

10 **Ejemplo de referencia 41**

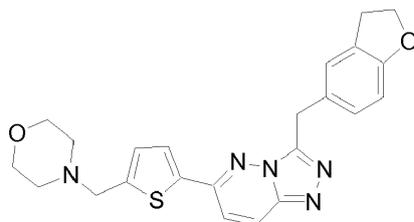
3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-(3-metoxi-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 40. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 8,63 (1H, s), 8,44-8,43 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,20-8,17 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,88-7,87 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,80-7,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,12 (1H, s), 7,02-7,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,56-6,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,44 (2H, s), 4,41-4,37 (2H, t, J = 8,3 Hz), 4,00 (3H, s), 3,06-3,01 (2H, t, J = 8,3 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₀H₁₇N₅O₂: 359,14; hallado: 360,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 42

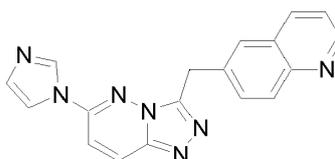
3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-(5-morfolin-4-ilmetil-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 40. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 8,14-8,12 (1H, d, 9,8 Hz), 7,85-7,84 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,81-7,79 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,35-7,34 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,13 (1H, s), 7,08-7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,56-6,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,60 (2H, s), 4,40-4,36 (4H, m), 3,84 (2H, s a), 3,29 (2H, s a), 3,21 (2H, m), 3,05-3,01 (2H, t, J = 8,8 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₃H₂₃N₅O₂S: 433,16; hallado: 434,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 43

25 **6-(6-Imidazol-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina**

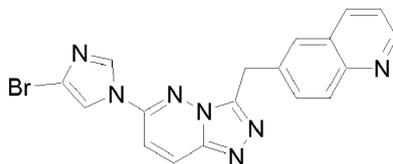


30 Se agitó una mezcla de 6-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina, imidazol y carbonato de potasio en DMF (3 ml) durante 8 h a 100 °C. Se añadió HCl acuoso (0,5 N) y los volátiles se eliminaron a vacío. La purificación por HPLC (5-35 % de B durante 45 min) dio el producto como una sal de TFA. El residuo se disolvió en HCl ac 1N (5 ml) y los volátiles se eliminaron a vacío. Después de dos repeticiones, el diclorhidrato producto se secó a alto vacío dando un sólido vítreo (53 mg, rendimiento del 44 %). ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,60 (1H, s), 9,17 (1H, dd, J = 1,5, 5,3 Hz), 9,10 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,38 (1H, m), 8,36 (1H, m), 8,27 (1H, m), 8,23 (1H, m), 8,05 (1H,

dd, $J = 5,3, 8,3$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,72 (1H, s), 5,12 (2H, s), 4,98 (2H, m). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{18}H_{13}N_7$: 327,1; hallado: 328,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 44

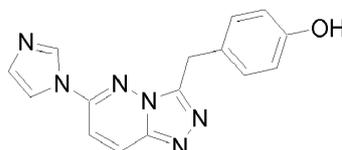
6-[6-(4-Bromo-imidazol-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 43. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,21 (2H, m), 8,72 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,45 (1H, m), 8,32 (1H, dd, $J = 1,8, 8,8$ Hz), 8,27 (1H, br d, $J = 8,8$), 8,17 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,11 (1H, dd, $J = 5,7,8,3$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 5,01 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{18}H_{12}BrN_7$: 405,0/406,0; hallado: 406,3/408,3 (M+H/M+H+2).

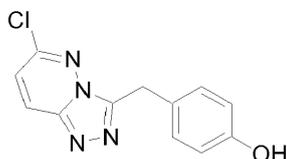
Ejemplo de referencia 45

4-(6-Imidazol-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol



Ejemplo 45: etapa a

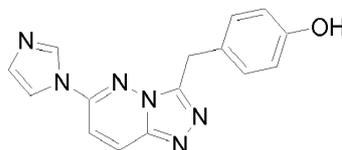
4-(6-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol



15 Se combinaron hidrazida del ácido (4-hidroxi-fenil)-acético (10 g, 0,06 moles) y 3,6-dicloropiridizina (Aldrich, 8,96 g, 0,06 moles) y se disolvieron en butanol (120 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se volvió amarilla y turbia. Después de enfriarse a ta, la reacción se filtró y se lavó con MeOH dando el producto deseado (11,5 g, 36 %) como sólido marrón amarillento. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,3 (1H, s a), 8,44-8,42 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,48-7,45 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,12-7,09 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,70-6,68 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,35 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{12}H_9ClN_4O$: 260,05; hallado: 261,2 (M+H).

Ejemplo 45: etapa b

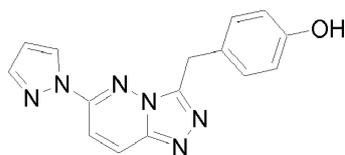
4-(6-Imidazol-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol



25 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol (Ejemplo 45: etapa a) y imidazol como se describe en el Ejemplo 43. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,78 (1H, t, $J = 1,3$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,38 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,83 (1H, dd, $J = 1,3, 1,8$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,72 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,53 (s, 2H). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{15}H_{12}N_6O$: 292,1; hallado: 293,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 46

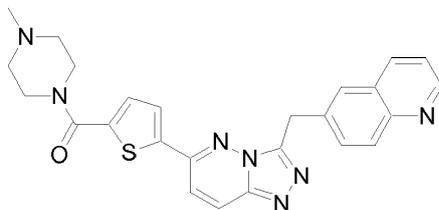
4-(6-Pirazol-1-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-fenol



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 43. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,48 (1H, dd, J = 0,5, 2,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 1,3, 1,8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 1,8, 2,8 Hz), 4,50 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₅H₁₂N₆O: 292,1; hallado: 293,2 (M+H).

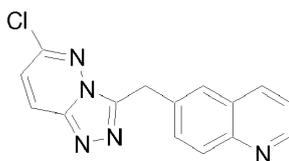
Ejemplo de referencia 47

(4-Metil-piperazin-1-il)-[5-(3-quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-tiofenil]-metanona



Ejemplo 47: etapa a

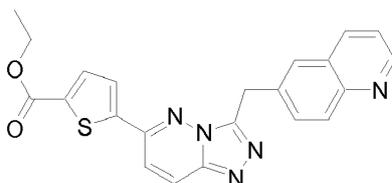
6-(6-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 45. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,17-9,16 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,91-8,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,50-8,48 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28-8,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, s), 8,06-8,03 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,93-7,90 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,72-6,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,80 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₅H₁₀ClN₅: 295,06; hallado: 296,3 (M+H).

Ejemplo 47: etapa b

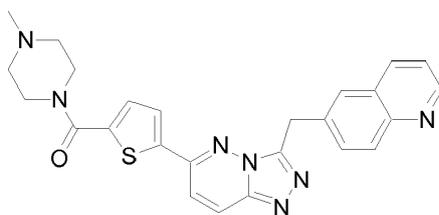
Éster etílico del ácido 5-(3-quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-tiofeno-2-carboxílico



A un matraz que contiene 6-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina como se preparó en el Ejemplo 47: etapa a (625 mg, 2,11 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0,10 mmoles) bajo argón se añadió bromuro de 5-etoxicarboniltiofenil-2-cinc (0,5 M en THF, 12,7 ml, 6,35 mmoles). La disolución se calentó a 68 °C durante 3 h, durante las cuales el material de partida se consumió por LC-MS. La reacción se enfrió a ta y se extinguió mediante la adición de metanol (5 ml) seguido de HCl 3 N (6 ml). Se añadió metanol (5 ml) e isopropanol (5 ml) adicionales con agitación, seguido de NaOH 2 N para ajustar el pH ~8. Después de agitar durante 1 h, el ppt se recogió dando el compuesto del título (480 mg, 54 %) contaminado con sales de cinc. El material se usó sin más purificación. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,84 (1H, dd, J = 1,5, 4,0 Hz), 8,42 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,30 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,97 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 4,3, 8,3 Hz), 4,75 (2H, s), 4,33 (2H, q, J = 7,1 Hz), 1,33 (2H, t, J = 7,1 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₂H₁₇N₅O₂S: 415,1 hallado: 416,2 (M+H).

Ejemplo 47: etapa c

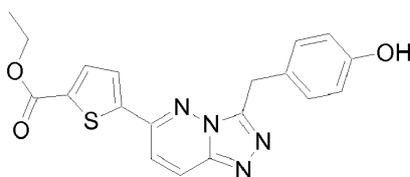
(4-Metil-piperazin-1-il)-[5-(3-quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-tiofenil]-metanona



A una suspensión de éster etílico del ácido 5-(3-quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-tiofeno-2-carboxílico como se preparó en el Ejemplo 47: etapa a (100 mg, 0,24 mmoles) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadió NaOH 2 N (0,25 ml, 0,5 mmoles) volviéndose la mezcla oscura, pero más homogénea. Después de agitar durante 2 h, se añadió HCl 1 N para llevar el pH ~2. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se secó a alto vacío. Al residuo se añadió HBTU (114 mg, 0,3 mmoles) y HOBT (70 mg, 0,5 mmoles), seguido de DMF (3 ml). Se añadió DIEA (265 μ l, 1,5 mmoles) a la suspensión agitada, mejorando la homogeneidad. Después de agitar durante 30 min, se añadió 1-metilpiperazina (110 μ l, 1 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió agua (1 ml) y los componentes volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (5-35 % de B durante 45 min). La sal de TFA producto se disolvió tres veces en 1:1 de MeOH/2N HCl (15 ml) y se concentró dando la sal de clorhidrato producto (41 mg, 36 %) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 9,28 (1H, dd, $J = 1,3, 8,3$ Hz), 9,25 (1H, dd, $J = 1,5, 5,6$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,55 (1H, m), 8,37 (2H, m), 8,16 (1H, dd, $J = 5,3, 8,3$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 5,10 (2H, s), 4,57 (2H, m), 3,62 (4H, m), 3,30 (2H, m), 2,99 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS}$: 469,2; hallado: 470,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 48

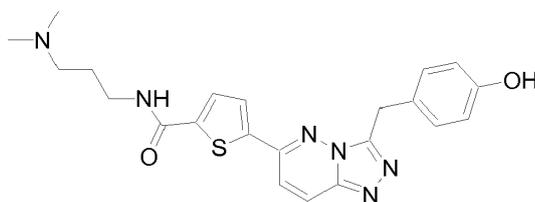
Éster etílico del ácido 5-[3-(4-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 8,18 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,51 (2H, s), 4,40 (1H, q, $J = 7,7$ Hz), 1,46 (1H, t, $J = 7,7$ Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 380,1; hallado: 381,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 49

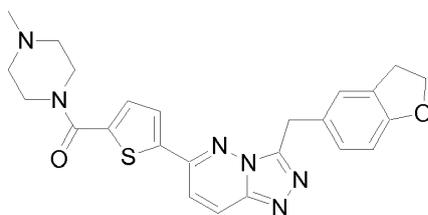
(3-Dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-[3-(4-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico



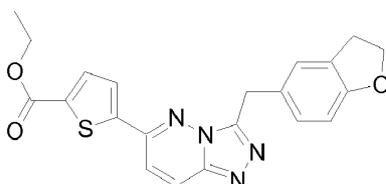
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ 8,59 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,63 (2H, s), 3,54 (2H t, $J = 6,6$ Hz), 3,27 (2H, m), 2,95 (s, 6H), 2,12 (2H, m). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 436,2; hallado: 437,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 50

{5-[3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

**Ejemplo 50: etapa a**

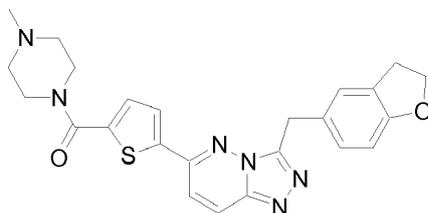
Éster etílico del ácido 5-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,12 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,37 (1H, m), 7,25 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,52 (m, 4H), 4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,17 (2H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₁H₁₈N₄O₃S: 406,1; hallado: 407,2 (M+H).

Ejemplo 50: etapa b

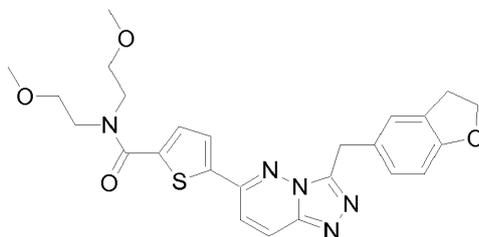
{5-[3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,07 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,34 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 1,8, 8,1 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,51 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,50 (2H, s), 3,80 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,17 (2H, t, J = 8,6 Hz), 2,50 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,36 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₂₄N₆O₂S: 460,2; hallado: 461,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 51

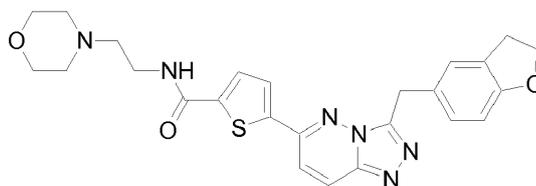
20 **Bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CHCl₃/CD₃OD): δ 8,13 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,33 (1H, m), 7,24 (1H, dd, J = 1,8, 8,1 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,53 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,51 (2H, s), 3,83 (4H, m), 3,68 (4H, m), 3,41 (6H, s), 3,19 (2H, t, J = 8,8 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₅H₂₇N₅O₄S: 493,2; hallado: 494,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 52

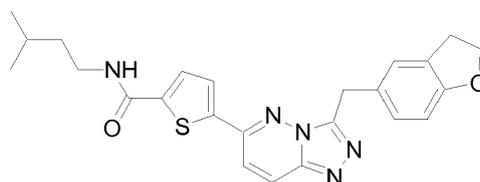
(2-Morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]tiofeno-2-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,24 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,89 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,34 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 1,8, 8,1 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,52 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,51 (2H, s), 4,12 (2H, m), 3,91 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,70 (2H, m), 3,48 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,27 (2H, m), 3,20 (2H, t, J = 8,6 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₅H₂₆N₆O₃S: 490,2; hallado: 491,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 53

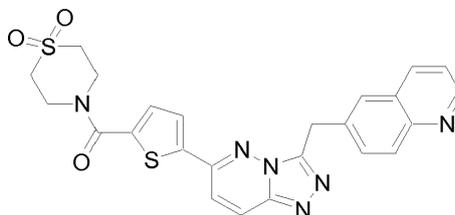
(3-Metil-butil)-amida del ácido 5-[3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]tiofeno-2-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CDCl₃/CD₃OD): δ 8,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,36 (1H, m), 7,22 (1H, br d, J = 8,1 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,59 (2H, s), 4,54 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,55 (2H, m), 3,22 (2H, t, J = 8,6 Hz), 1,71 (1H, septeto, J = 6,6 Hz), 1,56 (2H, m), 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₂₅N₅O₂S: 447,2; hallado: 448,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 54

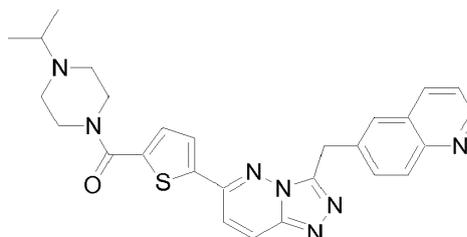
(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-[5-(3-quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-tiofen-2-il]-metanona



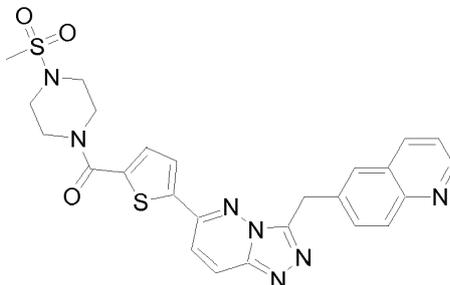
20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,24 (2H, m), 8,62 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,53 (2H, m), 8,34 (2H, m), 8,16 (1H, dd, J = 5,3, 8,3 Hz), 8,09 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 4,0 Hz), 5,08 (2H, s), 4,19 (4H, m), 3,29 (4H, m). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₂₀N₆O₃S₂: 504,1; hallado: 505,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 55

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[5-(3-quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-tiofen-2-il]-metanona



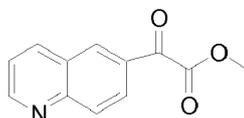
25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,28 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,59 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,57 (1H, m), 8,38 (2H, m), 8,18 (1H, dd, J = 5,4, 8,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 4,0 Hz), 5,12 (2H, s), 4,64 (2H, m), 3,65 (5H, m), 3,33 (2H, m), 1,47 (6H, d, J = 6,3 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₇H₂₇N₇O₃S: 497,2; hallado: 498,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 56**(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-[5-(3-quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-tiofen-2-il]-metanona**

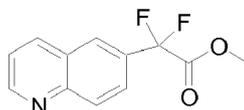
- 5 El compuesto del título se preparó como se describen en 47. ¹H-RMN (CD₃OD): δ 9,26 (2H, m), 8,53 (2H, m), 8,37 (1H, m), 8,32 (2H, m), 8,13 (1H, m), 8,05 (2H, s), 7,53 (1H, m), 5,05 (2H, s), 3,91 (4H, m), 3,37 (4H, m), 2,92 (2H, m). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₅H₂₃N₇O₃S₂: 533,1; hallado: 534,2 (M+H).

Ejemplo 57**6-[Difluoro-(6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-quinolina**

10

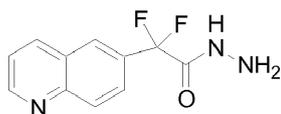
Ejemplo 57: etapa a**Éster metílico del ácido oxo-quinolin-6-il-acético**

- 15 A la disolución de 6-quinolinacetato de metilo (1,2 g, 6 mmoles) en dioxano (30 ml) se añadió dióxido de selenio (1,65 g, 15 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 días, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (cloruro de metileno al 5 % de acetato de etilo en cloruro) dando un sólido blanco (0,75 g, 58 %). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,07-9,06 (1H, q, J = 1,7, 2,5 Hz), 8,62-8,61 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,32-8,31 (2H, m), 8,22-8,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,51 (1H, q, J = 8,8 Hz), 4,05 (3H, s).

Ejemplo 57: etapa b20 **Éster metílico del ácido difluoro-quinolin-6-il-acético**

- 25 A una disolución de éster metílico del ácido oxa-quinolin-6-il-acético (0,72 g, 3,3 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió trifluoruro de (dimetilamino)azufre (ml, 41 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se vertió en hielo, se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). La disolución de cloruro de metileno se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (0-10 % de acetato de etilo en cloruro de metileno) dando un sólido blanco (0,68 g, 87 %). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,02-9,01 (1H, dd, J = 1,7, 2,5 Hz), 8,26-8,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,21-8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,13-8,12 (1H, s), 7,91-7,89 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 7,51-7,48 (1H, q, J = 4,0 Hz), 3,8 (3H, s).

Ejemplo 57: etapa c30 **Hidrazida del ácido difluoro-quinolin-6-il-acético**



- 5 A una disolución de acetato de metilo del ácido difluoro-quinolin-6-acético (670 mg, 2,83 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió hidracina anhidra (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se secó a alto vacío dando un sólido naranja claro (680 mg, 100 %). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO): δ 9,02-9,01 (1H, dd, $J = 1,7$ Hz), 8,56-8,54 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,17-8,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91-7,88 (1H, dd, $J = 2,0, 2,0$ Hz), 7,66-7,63 (1H, q, $J = 4,0$ Hz).

Ejemplo 57: etapa d

6-[Difluoro-(6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-quinolina



- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1: etapa b. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,00-8,98 (1H, dd, $J = 1,7, 4,0$ Hz), 8,36 (1H, s), 8,29-8,22 (2H, m), 8,15-8,10 (2H, m), 7,68-7,67 (1H, dd, $J = 3,7, 1,2$ Hz), 7,59-7,57 (2H, m), 7,50-7,46 (1H, q, $J = 4,2$ Hz), 7,18-7,16 (1H, t, $J = 3,7$ Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_5\text{S}$: 397,07; hallado: 380,3(M+H).

Ejemplo 58

- 15 **3-[Difluoro-(4-metoxi-fenil)-metil]-6-tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,14-8,12 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,75-7,73 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,69-7,86 (1H, dd, $J = 3,5, 1,0$ Hz), 7,59-7,56 (2H, t), 7,19-7,17 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 7,00-6,97 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,83 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}$: 358,07; hallado: 359,2 (M+H).

- 20 **Ejemplo 59**

6-[Difluoro-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-quinolina



- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO): δ 9,17 (1H, s), 8,97 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 8,77 (1H, m), 8,32-8,39 (4H, m), 8,23 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,08 (1H, dd, 8,9, 2,0 Hz), 7,85 (1H, $J = 9,8$ Hz), 7,58 (1H, m). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_6$: 374,11; hallado: 375,3 (M+H).

Ejemplo 60

6-[Difluoro-(6-piridin-4-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-quinolina



- 30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO): δ 9,27 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 9,03 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 8,84 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,76 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,38

(3H, m), 8,28 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,96 (1H, dd, 8,2, 4,7Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{20}H_{11}F_2N_6$: 374,11; hallado: 375,3 (M+H).

Ejemplo 61

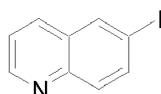
6-{Difluoro-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil}-quinolina



5

Ejemplo 61: etapa a

6-yodoquinolina

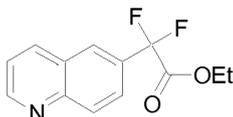


10 Se cargaron yoduro de sodio (4,32 g, 28,8 mmoles), yoduro de cobre (I) (137 mg, 0,72 mmoles) y N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,227 ml, 1,44 mmoles) y 6-bromoquinolina (3 g, 14,4 mmoles) en dioxano (15 ml) en un tubo de microondas de 25 ml. El tubo se lavó con nitrógeno y se cerró con un tapón de teflón y se burbujeó nitrógeno en la disolución durante 10 minutos, dejando que el gas escapara a través de la aguja. Después de retirar la aguja, la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 15 horas. Entonces, se dejó que la suspensión verde alcanzara la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se recogió, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 100 % y $CH_2Cl_2/MeOH$: 95/5 dando 3,56 g (97 %) de 6-yodoquinolina como un sólido amarillo claro. 1H -RMN (DMSO): δ 8,93 (1H, dd, $J = 1,5, 4,1$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,56 (1H, dd, $J = 4,1, 8,6$ Hz).

15

Ejemplo 61: etapa b

Éster etílico del ácido difluoro-quinolin-6-il-



25 A una suspensión de 6-yodoquinolina (10,2 g, 40 mmoles) y cobre (0) (nanopolvo, 5,59 g, 88 mmoles) en DMSO seco (97 ml) se añadieron 8,93 g (44 mmoles) de bromodifluoroacetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 55 °C durante 15 horas. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y la mezcla se vertió sobre una disolución de cloruro de amonio. Se añadió acetato de etilo y la mezcla resultante se filtró sobre Celite. La fase orgánica se recogió, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 100 % y $CH_2Cl_2/MeOH$: 95/5 dando 5,07 g de éster etílico del ácido difluoroquinolin-6-il-acético como un aceite amarillo claro (50 %).

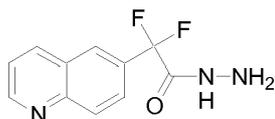
25

30 1H -RMN ($CDCl_3$): δ 9,1 (1H, m), 8,27 (1H, m), 8,20 (2H, m), 8,15 (1H, m), 7,91 (1H, m), 7,52 (1H, m), 4,33 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).

30

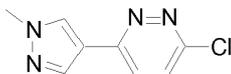
Ejemplo 61: etapa c

Hidrazida del ácido difluoro-quinolin-6-il-acético



35 A una disolución de éster etílico del ácido difluoro-quinolin-6-il-acético (5,5 g, 21,9 mmoles) en metanol (85 ml) se añadió hidracina hidratada (5,3 ml, 109,5 mmoles). La mezcla se calentó a 45 °C durante 10 min, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se recogió en diclorometano. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío dando un sólido naranja claro (4,4 g, 85 %).

35

Ejemplo 61: etapa d**3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina**

Se cargó un matraz con 3,6-dicloropiridazina (Aldrich, 23,91 g, 160,5 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (20 g, 96 mmoles), Na₂CO₃ 2,0 M (96 ml) y dioxano (65 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 60 segundos, seguido de la adición de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,75 g, 9,6 mmoles). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche, seguido de procesamiento acuoso usando AcOEt y una disolución de K₂CO₃. Después de la filtración sobre Celite, la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Se obtuvo una primera fracción de compuesto (10,2 g) por cristalización en el disolvente (diclorometano). El filtrado se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ 100 % y CH₂Cl₂/MeOH : 95/5). Las dos fracciones se reunieron y se lavaron con diisopropil éter dando el compuesto del título como un sólido amarillo (12,7 g, 68 %).

Ejemplo 61: etapa e**6-(Difluoro-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil)-quinolina**

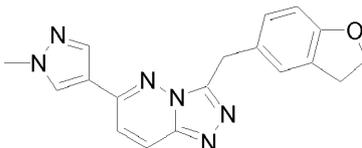
Se calentó una mezcla de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina (etapa d) (4,57 g, 23,6 mmoles) e hidrazida del ácido difluoro-quinolin-6-il-acético (etapa c) (5,60 g, 23,6 mmoles) en n-butanol (125 ml) a 130 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de procesamiento acuoso usando AcOEt y una disolución de K₂CO₃. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (primera cromatografía : CH₂Cl₂ 100 % y CH₂Cl₂/MeOH : 88/12, seguido de otra columna con tolueno/iPrOH/ NH₄OH : 85/15/2) dando el compuesto del título (5,5 g, 62 %). P. f. = 199,7 °C

Ejemplo 61: Síntesis de la sal de clorhidrato

A 1 g (2,65 mmoles) de 6-(difluoro-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil)-quinolina en MeOH (5 ml) se añaden gota a gota 2 ml de HCl en isopropanol (5 a 6N). El precipitado se filtra y se seca a vacío dando 1,01 g de la sal de clorhidrato (C₁₉H₁₃F₂N₇, 1,30 HCl, 0,60 H₂O).

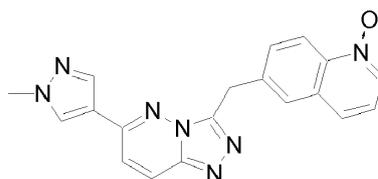
¹H RMN (DMSO) : δ 9,26 (1H, d, J = 4,5 Hz), 9,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,70 (1H, s), 8,58-8,48 (2 H, m), 8,27 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,09 (1 H, s), 7,97 (1 H, dd, J = 8,3 Hz, 4,8 Hz), 7,85 (1 H, d, J = 10 Hz) 3,93 (3 H, s). Anal (C₁₉H₁₃F₂N₇, 1,30 HCl, 0,60 H₂O) Calcd C, 52,41; H, 3,59; N, 22,52. Hallado C, 52,19; H, 3,72; N, 22,53.

Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse como se describe en el Ejemplo 57. ¹H-RMN (DMSO): δ 9,30 (1H, d, J = 4,1 Hz), 9,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,80 (1H, s), 8,51 (3H, m), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, s), 8,04 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,93 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₉H₁₃F₂N₇: 377,36; hallado: 378,4 (M+H).

Ejemplo de referencia 62**3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (DMSO): δ 8,78 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,08 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,87 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,11 (2H, s), 4,53 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,92 (3H, s), 3,20 (2H, t, J = 8,6 Hz), ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₈H₁₆N₆O: 332,14; hallado: 333,3 (M+H).

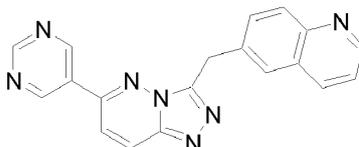
Ejemplo de referencia 63**1-Óxido de 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,98 (1H, s), 7,90 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, m), 4,78 (2H, s), 4,01 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₉H₁₅N₇O: 357,13; hallado: 358,20 (M+H).

5 **Ejemplo de referencia 64**

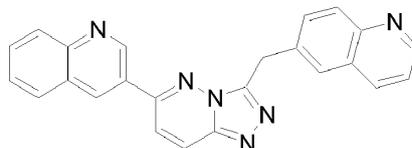
6-(6-Pirimidin-5-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (DMSO): δ 9,50 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,86 (1H, dd, J = 5,6, 1,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,00 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 7,71 (1H, q, J = 4,4 Hz), 4,86 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₉H₁₃N₇: 339,12; hallado: 340,30 (M+H).

Ejemplo de referencia 65

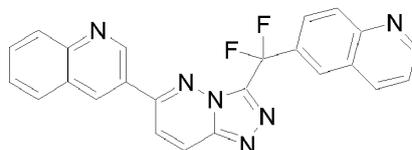
6-(6-Quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (DMSO): δ 9,60 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,13 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,86 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,12 (3H, m), 8,04 (2H, m), 7,91 (2H, m), 7,74 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,51 (1H, q, J = 4,2 Hz), 4,89 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₁₆N₆: 388,14; hallado: 389,30 (M+H).

Ejemplo 66

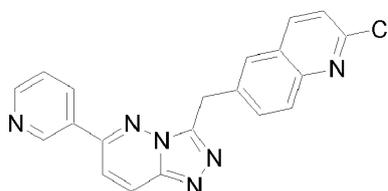
20 **6-[Difluoro-(6-quinolin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil]-quinolina**

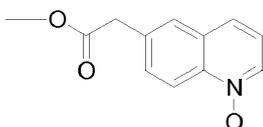


25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57. ¹H-RMN (DMSO): δ 9,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,01 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,30 (2H, m), 8,23 (1H, m), 8,11 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,85 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,50 (1H, q, J = 4,1 Hz). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₄H₁₄F₂N₆: 424,12; hallado: 425,30 (M+H).

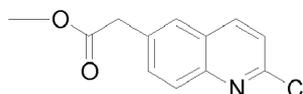
Ejemplo de referencia 67

2-Cloro-6-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina

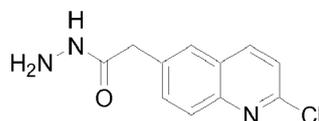


Ejemplo 67: etapa a**Éster metílico del ácido (1-hidroxi-quinolin-6-il)-acético**

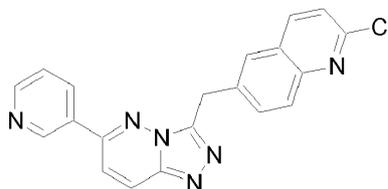
5 Se añadió ácido *m*-perclorobenzoico (6,85 g, 39,8mmol) a una disolución de éster metílico del ácido quinolin-6-il-acético comercialmente disponible (5,00 g, 24,8 mmoles) en 1,2-dimetoxietano a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua y la disolución se basificó a pH 9-10 con carbonato de potasio saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo dando rendimiento cuantitativo de éster metílico del ácido (1-hidroxi-quinolin-6-il)-acético. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,93 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,65 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,19 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

10 Ejemplo 67: etapa b**Éster metílico del ácido (2-cloro-quinolin-6-il)-acético**

15 Se sometió a reflujo éster metílico del ácido (1-hidroxi-quinolin-6-il)-acético (1,0 g, 4,61mmol) durante 25 minutos en oxiclورو fosforoso (30 ml). El exceso de oxiclورو fosforoso se evaporó, se añadió bicarbonato sódico saturado y la mezcla en bruto se extrajo varias veces con acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en hexano: acetato de etilo (1:1) dando 0,219 g (20 %) de éster metílico del ácido (2-cloro-quinolin-6-il)-acético. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,93 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,63 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H, J=2,0, 8,4Hz), 7,30 (d, 1H, J=8,8Hz), 3,73 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

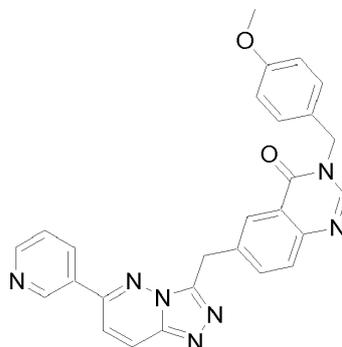
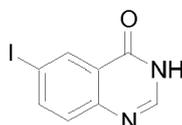
Ejemplo 67: etapa c**20 Hidrazida del ácido (2-cloro-quinolin-6-il)-acético**

25 Se agitaron éster metílico del ácido (2-cloro-quinolin-6-il)-acético (0,160 g, 0,679mmol), hidracina (0,218 g, 6,79 mmoles) y metanol (3 ml) a temperatura ambiente. La reacción se evaporó dando hidrazida del ácido (2-cloro-quinolin-6-il)-acético. Este compuesto no se purificó y se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (m, 1H), 8,43 (d, 1H, J=9,2Hz), 7,91 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,30 (s a, 2H), 3,57 (s, 2H).

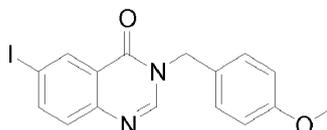
Ejemplo 67: etapa d**2-Cloro-6-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina**

30 Se calentaron a reflujo hidrazida del ácido (2-cloro-quinolin-6-il)-acético (0,030 g, 0,127 mmoles) y 3-cloro-6-piridin-3-il-piridazina (0,024 g, 0,127 mmoles) en butanol (0,5 ml) durante varias horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa sobre una columna de C18 eluyendo con acetonitrilo en agua (0,1 % de TFA) dando 0,017 g (35 %) de 2-cloro-6-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,38 (m, 1H), 8,88 (d, 1H, J=5,2Hz), 8,85 (m, 1H), 8,42 (d, 1H, J=9,6Hz), 8,31 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,06 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,50 (d, 1H, J=8,8Hz), 4,93 (s, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calcd para C₂₀H₁₃ClN₆; hallado: 373,3, 375,3 (M+H).

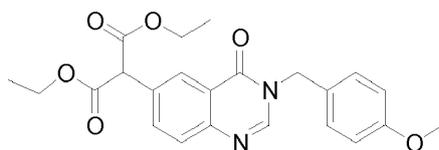
35

Ejemplo de referencia 68**3-(4-Metoxi-bencil)-6-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-3H quinazolin-4-ona****Ejemplo 68: etapa a**5 **6-Yodo-3H-quinazolin-4-ona**

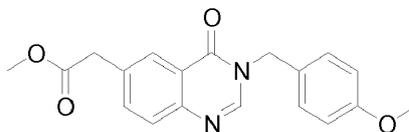
Se calentaron una disolución de ácido 2-amino-5-yodo-benzoico (5,00 g, 19,0 mmoles) y formamida (3,43 g, 76,0 mmoles) a 150 °C durante 4 horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la disolución se filtró y se lavó con agua varias veces dando 3,6 g (70 %) de 6-yodo-1H-quinazolin-4-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H, J=2,0, 8,8Hz), 7,45 (d, 1H, J=8,8Hz).

Ejemplo 68: etapa b**6-Yodo-3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-ona**

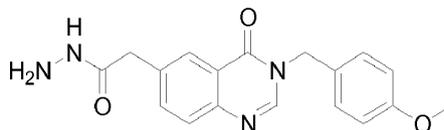
Se añadió 6-yodo-1H-quinazolin-4-ona (0,50 g, 1,84 mmoles) a una disolución de hidruro de sodio (0,110 g, 2,76 mmoles) en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió 1-clorometil-4-metoxi-benceno (0,345 g, 2,21 mmoles) y la reacción se agitó durante varias horas. Se añadió agua y el producto en bruto se extrajo en acetato de etilo y se evaporó a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en hexano: acetato de etilo (4:1) dando 0,69 g (96 %) de 6-yodo-3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-ona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, 1H, J=2,0Hz), 8,01 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, J=2,0, 8,8Hz), 7,33 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,0Hz), 6,80 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,03 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

Ejemplo 68: etapa c**Éster dietílico del ácido 2-[3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-malónico**

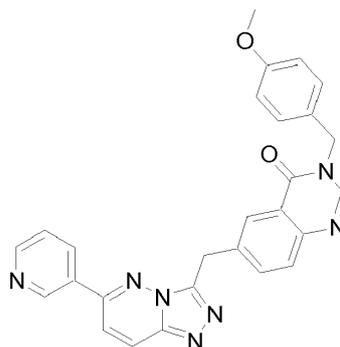
Se calentó una disolución de 6-yodo-3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-ona (0,69 g, 1,75 mmoles), éster dietílico del ácido malónico (0,56 g, 3,49 mmoles), yoduro de cobre (0,016 g, 0,090 mmoles), bifenil-2-ol (0,029 g, 0,175 mmoles) y carbonato de cesio (0,86 g, 2,63 mmoles) en THF (10 ml) a 70 °C en un tubo cerrado durante 24 horas. La disolución se enfrió entonces a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato sódico saturado y el producto en bruto se extrajo en acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en hexano: acetato de etilo (1:1) dando 0,51 g (69 %) de éster dietílico del ácido 2-[3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-malónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J=2,0, 8,4Hz), 7,62 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,8Hz), 6,78 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,05 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 1,19 (m, 6H).

Ejemplo 68: etapa d**Éster metílico del ácido [3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-acético**

5 Se añadió hidróxido sódico [2 N] (0,59 ml) a una disolución de éster dietílico del ácido 2-[3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-malónico (0,250 g, 0,590 mmoles) en metanol (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Entonces, la reacción en bruto se evaporó a vacío, se añadió HCl 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo dando 0,141 g de éster metílico del ácido [3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-acético. Éste se disolvió en una mezcla de tolueno/metanol [8/1] (3 ml) y se añadió trimetilsilildiazometano [2,0 M] (0,22 ml) a temperatura ambiente y se agitó hasta que se detuvo el burbujeo. La reacción se evaporó entonces a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en hexano: acetato de etilo (1:1) dando 0,119 g (60 %) de éster metílico del ácido [3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-acético. Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calcd para C₁₉H₁₈N₂O₄; hallado: 339,1, 340,1 (M+H).

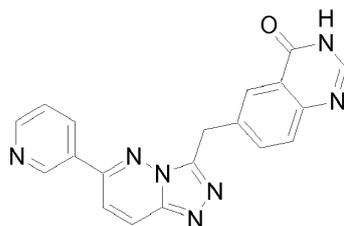
Ejemplo 68: etapa e**Hidrazida del ácido [3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-acético**

15 Se agitaron éster metílico del ácido [3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-acético (0,050 g, 0,148 mmoles) e hidracina (0,047 g, 0,148 mmoles) a 50 °C en metanol (5 ml) durante varias horas. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se filtró dando 0,030 g (60 %) de hidrazida del ácido [3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]-acético. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 10,09 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,53 (d, 1H, J=2,0, 8,4Hz), 8,42 (d, 1H, J=8,4Hz), 8,14 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,70 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,93 (s, 2H), 5,04 (s a, 2H), 4,52 (s, 3H), 4,31 (s, 2H).

Ejemplo 68: etapa f**3-(4-Metoxi-bencil)-6-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-3H-quinazolin-4-ona**

25 Se calentaron hidrazida del ácido [3-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il]-acético (0,024 g, 0,071 mmoles) y 3-cloro-6-piridin-3-il-piridazina (0,012 g, 0,063 mmoles) a 130 °C en butanol (0,5 ml) durante varias horas. El compuesto se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 eluyendo con acetonitrilo en agua (0,1 % de TFA) dando 0,016 g (53 %) de 3-(4-metoxi-bencil)-6-(6-piridin-3-il [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-3H-quinazolin-4-ona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (m, 1H), 8,71 (dd, 1H, J=4,8, 1,6Hz), 8,39 (m, 1H), 8,25 (m, 1H, J=9,6Hz), 7,99 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Hz), 7,58 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,48 (d, 1H, J=9,6Hz), 7,41 (m, 1H), 7,21 (d, 2H, J=8,4Hz), 6,77 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,05 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,70 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calcd para C₂₇H₂₁N₇O₂; hallado: 476,1, 477,2 (M+H).

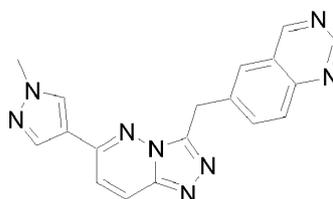
Ejemplo de referencia 69**6-(6-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-3H-quinazolin-4-ona**



- 5 Se trató 3-(4-metoxi-bencil)-6-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-3H-quinazolin-4-ona (0,010 mg, 0,021 mmoles) con ácido trifluoroacético (1 ml) y anisol (0,1 ml) y se calentó a 90 °C durante 18 horas. El compuesto se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 eluyendo con acetonitrilo en agua (0,1 % de TFA) dando 0,0026 g (35 %) de 6-(6-piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-3H-quinazolin-4-ona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=10,0Hz), 7,89 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,66 (m, 2H), 4,80 (s, 2H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calcd para C₁₉H₁₃N₇O; hallado: 356,3, 357,3 (M+H).

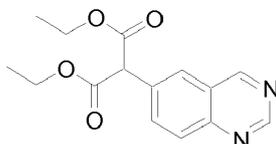
Ejemplo de referencia 70

- 10 **6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinazolina**



Ejemplo 70: etapa a

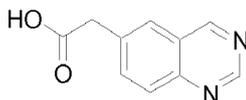
Éster dietílico del ácido 2-quinazolin-6-il-malónico



- 15 Se calentó una disolución de 6-yodo-quinazolina (0,500 g, 1,95 mmoles), éster dietílico del ácido malónico (0,93 g, 5,81 mmoles), yoduro de cobre (0,019 g, 0,097 mmoles), bifeníl-2-ol (0,033 g, 0,195 mmoles) y carbonato de cesio (0,953 g, 2,93 mmoles) en THF (5 ml) a 70 °C en un tubo cerrado durante 24 horas. La disolución se enfrió entonces a temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio saturado y el producto en bruto se extrajo en acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en hexano: acetato de etilo (1:1) dando 0,39 g (80 %) de éster dietílico del ácido 2-quinazolin-6-il-malónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (s, 2H), 7,96 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 4,18 (m, 4H), 1,19 (m, 6H).
- 20

Ejemplo 70: etapa b

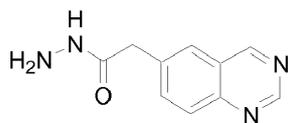
Ácido quinazolin-6-il-acético



- 25 Se añadió hidróxido sodico [2 M] (0,77 ml) a una disolución de éster dietílico del ácido 2-quinazolin-6-il-malónico (0,20 g, 0,77 mmoles) en metanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. La reacción se evaporó, se añadió acetato de etilo y entonces se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el compuesto fue a la fase orgánica. La fase orgánica se evaporó dando 0,123 g (85 %) de ácido quinazolin-6-il-acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 3,85 (s, 2H).

- 30 **Ejemplo 70: etapa c**

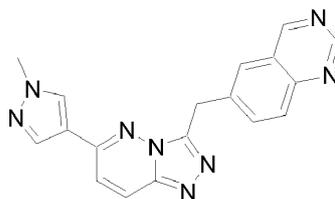
Hidrazida del ácido quinazolin-6-il-acético



Se calentó una disolución de ácido quinazolin-6-il-acético (0,025 g, 0,133 mmoles), cloruro de tionilo (0,1 ml) y metanol (2 ml) a 60 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó varias veces con diclorometano dando éster metílico del ácido quinazolin-6-il-acético. Éste se disolvió en una disolución de metanol (2 ml) e hidracina (0,061 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. La reacción se evaporó a vacío dando hidrazida del ácido quinazolin-6-il-acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,33 (s a, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 4,25 (s a, 2H), 3,84 (s, 2H).

Ejemplo 70: etapa d

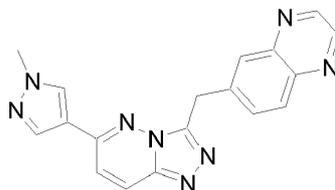
6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinazolina



Se calentaron hidrazida del ácido quinazolin-6-il-acético (0,032 g, 0,158 mmoles) y 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina (0,031 g, 0,158 mmoles) a 165 °C en butanol (2 ml) durante cinco horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5 % de metanol en diclorometano dando 0,0031 g (7 %) de 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinazolina. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (d, 2H, J=9,6Hz), 7,60 (d, 2H, J=9,6Hz), 7,55 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,08 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,89 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calcd para C₁₈H₁₄N₈; hallado: 343,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 71

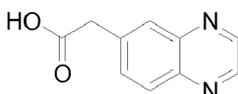
6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinoxalina



Se calentaron una disolución de 4-yodo-benceno-1,2-diamina (0,46 g, 1,96 mmoles), etanodiol [40 % en agua] (2,25 ml), ácido acético (1 ml) y etanol (20 ml) a 100 °C durante varias horas y entonces se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano: acetato de etilo (1:1) dando 0,323 g (64 %) de 6-yodo-quinoxalina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (dd, 2H, J=2,0, 8,8Hz), 8,46 (d, 1H, 2,0Hz), 7,96 (dd, 1H, J=2,0, 8,8Hz), 7,75 (d, 1H, J=8,8Hz).

Ejemplo 71: etapa b

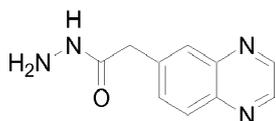
Ácido quinoxalin-6-il-acético



Se calentó una disolución de 6-yodo-quinoxalina (0,323 g, 1,26 mmoles), éster dietílico del ácido malónico (0,404 g, 2,52 mmoles), yoduro de cobre (0,012 g, 0,063 mmoles), bifenil-2-ol (0,021 g, 0,126 mmoles) y carbonato de cesio (0,616 g, 1,89 mmoles) en THF (5 ml) a 70 °C en un tubo cerrado durante 24 horas. La disolución se enfrió entonces a temperatura ambiente, se añadió agua y el producto en bruto se extrajo en acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en hexano: acetato de etilo (1:1) dando éster dietílico del ácido 2-quinoxalin-6-il-malónico. Se añadió éster dietílico del ácido 2-quinoxalin-6-il-malónico (0,066 g, 0,229 mmoles) a una disolución de hidróxido sódico [2 N] (0,229 ml) en metanol (2 ml) y se agitó durante varias horas a temperatura ambiente. La reacción se evaporó entonces a vacío, se añadió HCl 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo dando 0,030 g (70 %) de ácido quinoxalin-6-il-acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,6 (s a, 1H), 8,93 (dd, 2H, J=2,0, 6,0Hz), 8,05 (d, 1H, 8,8Hz), 7,99 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H, J=2,0, 8,8Hz), 3,89 (s, 2H).

Ejemplo 71: etapa c

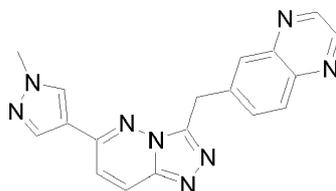
Hidrazida del ácido quinoxalin-6-il-acético



Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano [2,0 M en hexanos] (0,08 ml) a una disolución de ácido quinoxalin-6-il-acético (0,030 g, 0,159 mmoles) en tolueno/metanol [8/1] (0,5 ml) y se agitó hasta que se detuvo el burbujeo. Entonces, la reacción se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en hexano: acetato de etilo (1:1) dando 0,013 g de éster metílico del ácido quinoxalin-6-il-acético. Éste se añadió a una disolución de hidracina (0,1ml) en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío dando 0,019 g de hidrazida del ácido quinoxalin-6-il-acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s a, 1H), 9,35 (m, 2H), 8,46 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,39 (m, 1H), 8,19 (dd, 1H, J=2,0, 8,8Hz), 4,68 (s a, 2H), 4,07 (s, 2H).

Ejemplo 71: etapa d

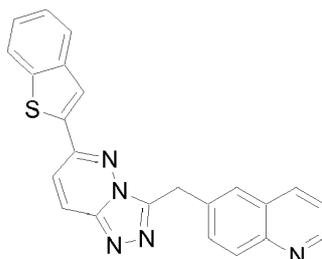
6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinoxalina



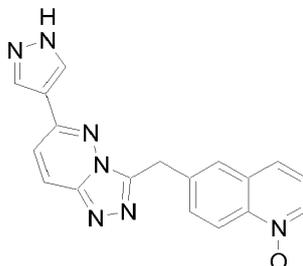
Se calentaron hidrazida del ácido quinoxalin-6-il-acético (0,019 g, 0,094 mmoles) y 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazina (0,018 g, 0,094 mmoles) a 125 °C en butanol (2 ml) durante cuatro horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5 % de metanol en diclorometano dando 0,0029 g (15 %) de 6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3b]piridazin-3-ilmetil]-quinoxalina. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J=10,0Hz), 8,00 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H, J=8,8, 2,0Hz), 7,56 (d, 1H, J=9,6Hz), 4,79 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). Espectro de masas (LCMS, ESI pos.): Calcd para C₁₈H₁₄N₈; hallado: 343,3, 344,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 72

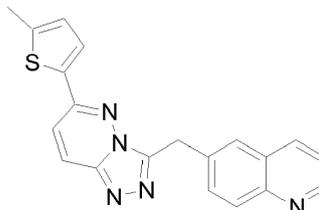
6-(6-Benzo[b]tiofen-2-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina



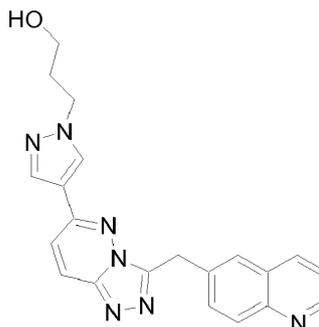
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,20-9,13 (1H, dd), 8,69-8,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,50-8,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,26-8,23 (2H, m), 8,17-8,15 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,95-7,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,80-7,77 (1H, q, J = 5,0 Hz), 7,69-7,67 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,51-7,42 (2H, m), 4,90 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₃H₁₅N₅S: 393,47; hallado: 394,3.

Ejemplo de referencia 73**6-[6-(1H-Pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolin-1-ol**

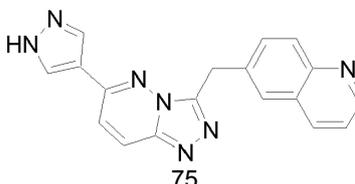
5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,92-8,90 (1H, dd), 8,54-8,53 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,16-8,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (1H, m), 8,02-7,97 (2H, m), 7,66-7,60 (2H, m), 7,53-7,48(2H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 7,51-7,42 (2H, m), 4,72 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₁₈H₁₃N₇O: 343,34; hallado: 345,2.

Ejemplo de referencia 74**6-[6-(5-Metil-4,5-dihidro-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina**

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,07-8,98 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,16-7,98 (3H, m), 7,75-7,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60-7,59 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,79-6,77 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, t, J = 6,5 Hz), 3,91 (1H, s), 3,21-3,20 (3H, m), 2,45 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₀H₁₇N₅S: 359,12; hallado: 358,2.

Ejemplo de referencia 75**3-[4-(3-Quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)pirazol-1-il]-propan-1-ol**

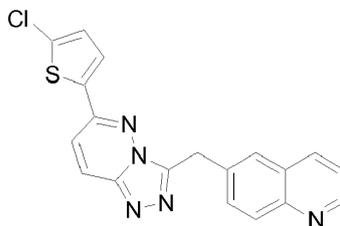
20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,94-8,92 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,61-8,59 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,20-8,17 (1H, d, J = 8,3Hz), 8,05-7,93 (5H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,36-7,33 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,72 (2H, s), 4,22-4,20 (2H, m), 3,45-3,42 (2H, m), 1,95-1,95 (2H, m). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₁H₁₉N₇O: 385,17; hallado: 386,31.

Ejemplo de referencia 76**6-[6-(1H-Pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,05-9,02 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 8,60-8,57 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,27-8,06 (4H, m), 7,75-7,73 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,59-7,56 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,50-7,48 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,85 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_7$: 327,12; hallado: 328,32.

Ejemplo de referencia 77

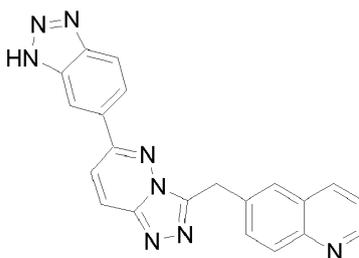
5 **6-[6-(5-Cloro-4,5-dihidro-tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,18-9,11 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,28-8,22 (3H, m), 8,06-8,04 (1H, q, $J = 5,3$ Hz), 7,91-7,89 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,80-7,79 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,14-7,13 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,94 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{S}$: 377,05; hallado: 378,3.

10 **Ejemplo de referencia 78**

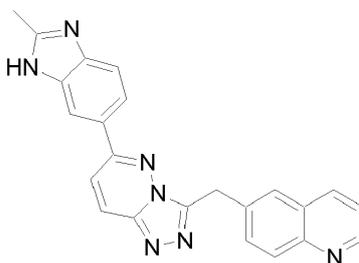
6-[6-(3H-Benzotriazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,02 (1H, s), 8,61-8,60 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 8,22-8,19 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,13-8,11 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,70-7,68 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,55-7,57 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,47-7,44 (1H, q, $J = 4,5$ Hz), 7,40-7,37 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,67 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_8$: 378,13; hallado: 379,3.

Ejemplo de referencia 79

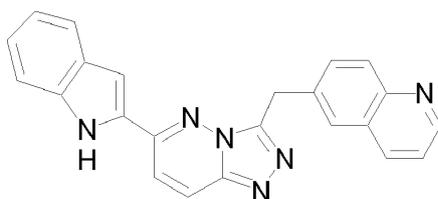
6-[6-(2-Metil-3H-benzimidazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 9,15 (1H, s), 8,76-75 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 8,45-8,42 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,30-8,27 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,84-7,81 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,54-7,52 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,43-7,40 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,78 (2H, s), 2,66 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_7$: 391,15; hallado: 392,3.

Ejemplo de referencia 80

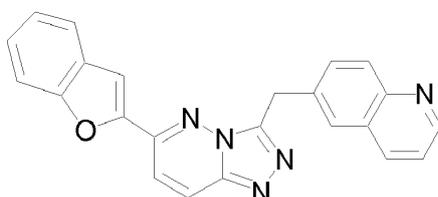
25 **6-[6-(1H-Indol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina**



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 11,94 (1H, s), 9,21 (1H, m), 9,04 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,26 (1H, m), 8,04 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 5,0 Hz), 7,67 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,27 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,09 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,97 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_6$: 376,1; hallado: 377,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 81

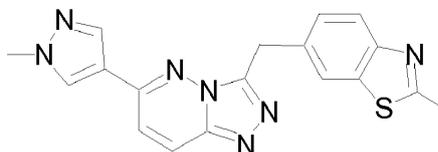
6-(6-Benzofuran-2-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 9,07 (1H, m), 8,75 (1H, m), 8,49 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,17 (2H, m), 8,06 (2H, m), 8,00 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,80 (3H, m), 7,51 (1H, m), 7,38 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,88 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$: 377,1; hallado: 378,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 82

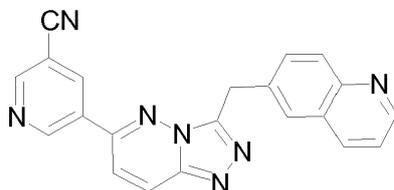
3-(2-Metil-benzotiazol-6-ilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazina



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,07 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 8,03 (2H, m), 7,90 (1H, m), 7,86 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 1,8 Hz), 7,39 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 4,70 (2H, s), 4,02 (3H, s), 2,81 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{S}$: 361,1; hallado: 362,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 83

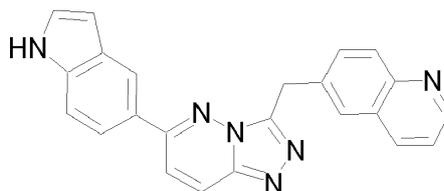
5-(3-Quinolin-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-nicotinonitrilo



25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 9,39 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 9,05 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,83 (1H, dd, $J = 4,3$ Hz, 1,5 Hz), 8,58 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 8,21 (1H, m), 8,05 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,0 Hz), 7,71 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 4,5 Hz), 4,88 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_7$: 363,1; hallado: 364,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 84

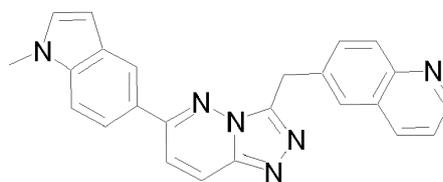
6-[6-(1H-Indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 11,50 (1H, s), 9,25 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 9,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,39 (4H, m), 8,23 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 1,9 Hz), 8,08 (1H, d, $J = 9,9$ Hz), 8,04 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 5,2 Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 1,5 Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,47 (1H, t, $J = 2,7$ Hz), 6,58 (1H, s), 4,94 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_6$: 376,1; hallado: 377,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 85

6-[6-(1-Metil-1H-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



El producto del ejemplo precedente (0,074 g, 0,197 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida seca (10 ml) bajo argón, se trató con 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (0,014 g, 0,350 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se trató con yodometano (0,020 ml, 0,320 mmoles) mediante jeringa, se agitó otras 18 h, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el filtrado se evaporó a vacío dando un sólido ámbar. Éste se disolvió en acetonitrilo anhidro caliente (10 ml), se trató gota a gota con HCl 0,53 N/MeCN (0,75 ml, 0,40 mmoles) con agitación, y se enfrió a 0°C . La suspensión se filtró sobre una frita de vidrio fina y los sólidos se lavaron dos veces con éter y se secaron con alto vacío dando el compuesto del título como un sólido naranja. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 9,24 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 9,10 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,38 (4H, m), 8,22 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 8,04 (1H, m), 7,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,45 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,94 (2H, s), 3,85 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6$: 390,1; hallado: 391,3 (M+H).

Ejemplo 86

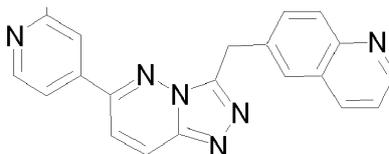
6-[6-(2-Difluoro-[6-(2-metil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil)-quinolina



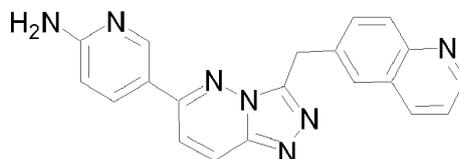
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ 9,15 (1H, s a), 8,86 (2H, m), 8,80 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 8,67 (1H, s), 8,33 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 8,20 (3H, m), 7,83 (1H, m), 2,75 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{F}_2$: 388,4; hallado: 389,3 (M+H). Alternativamente, puede usarse el catalizador Peppsi-iPr catalizador con K OtBu y alcohol isopropílico en lugar de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ con Na_2CO_3 en dioxano.

Ejemplo de referencia 87

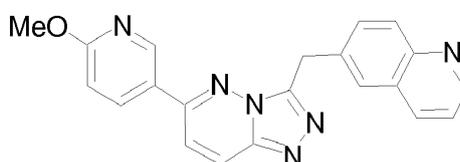
6-[6-(2-Metil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



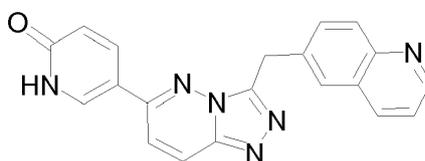
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,88 (1H, dd, $J = 4,3$ Hz, 1,8 Hz), 8,70 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 8,11 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz), 7,61 (1H, s), 7,58 (1H, m), 7,52 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 4,3 Hz), 4,86 (2H, s), 2,68 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_6$: 352,1; hallado: 353,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 88**5-(3-Quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-piridin-2-ilamina**

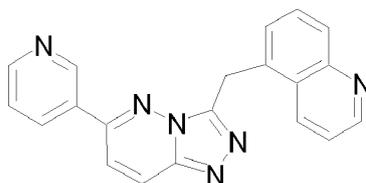
5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,85 (1H, dd, J = 4,4 Hz, 1,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,32 (1H, m), 8,30 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,6 Hz), 7,97 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 4,1 Hz), 6,64 (2H, s a), 6,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,77 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₀H₁₅N₇: 353,1; hallado: 354,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 89**6-[6-(6Metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina**

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD) δ 8,87 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 1,8 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,5 Hz), 8,10 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,87 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 4,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,82 (2H, s), 4,03 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₁H₁₆N₆O: 368,1; hallado: 369,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 90**5-(3-Quinolin-6-ilmetil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-1H-piridin-2-ona**

20 El producto del ejemplo precedente (0,063 g, 0,171 mmoles) se disolvió en diclorometano seco (5 ml) bajo argón, se trató con tribromuro de boro 1 N en diclorometano (1,25 ml, 1,25 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción no estuvo completa por TLC, así que se calentó a 50 °C bajo condensador de reflujo durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo varias veces con diclorometano y acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado evaporado se purificó entonces por CCF preparativa sobre gel de sílice (20 % de MeOH/CH₂Cl₂) dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD) δ 8,82 (1H, dd, J = 4,3 Hz, 2,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 9,9 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 9,6 Hz, 2,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 4,3 Hz), 6,71 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,81 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₀H₁₄N₆O: 354,1; hallado: 355,4 (M+H).

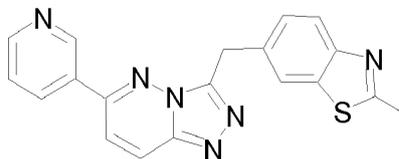
Ejemplo de referencia 91**30 5-(6-Piridin-3-il-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil)-quinolina**

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD) δ 9,16 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,92 (2H, m), 8,80 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,16 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz),

7,76 (1H, m), 7,69 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 7,0 Hz), 7,51 (1H, d , $J = 9,6$ Hz), 7,49 (2H, m), 5,09 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{20}H_{14}N_6$: 338,1; hallado: 339,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 92

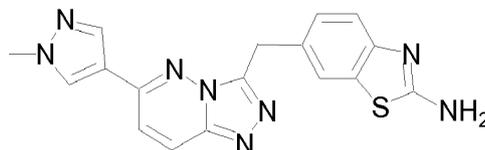
3-(2-Metilbenzotiazol-6-ilmetil)-6-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. 1H RMN ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 9,17 (1H, d , $J = 1,7$ Hz), 8,77 (1H, dd, $J = 4,9$ Hz, 1,3 Hz), 8,30 (1H, dd, $J = 6$ Hz, 2 Hz), 8,25 (1H, d , $J = 9,5$ Hz), 7,92 (1H, d , $J = 1,3$ Hz), 7,87 (1H, d , $J = 8,3$ Hz), 7,67 (1H, d , $J = 9,9$ Hz), 7,57 (2H, m), 4,77 (2H, s), 2,81 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{19}H_{14}N_6S$: 358,1; hallado: 359,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 93

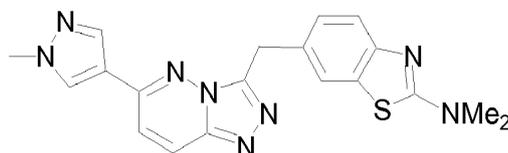
6-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-benzotiazol-2-ilamina



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. 1H -RMN ($DMSO-d_6$): δ 8,67 (2H, s a), 8,54 (1H, s), 8,31 (1H, d , $J = 9,9$ Hz), 8,18 (1H, s), 7,82 (1H, d , $J = 1,1$ Hz), 7,67 (1H, d , $J = 9,9$ Hz), 7,37 (2H, m), 4,55 (2H, s), 3,94 (3H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{17}H_{14}N_8S$: 362,1; hallado: 363,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 94

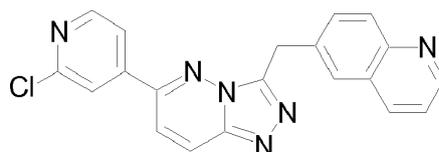
Dimetil-[6-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-benzotiazol-2-il]-amina



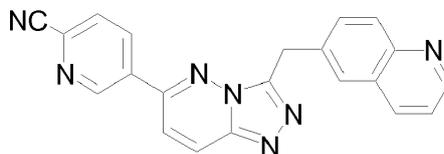
20 El producto del ejemplo precedente (0,046 g, 0,127 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) bajo argón, se trató con 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (0,013 g, 0,325 mmoles) y yodometano (0,040 ml, 0,642 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se concentró a sequedad a vacío, se disolvió en 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 , se filtró, y el filtrado se purificó dos veces por CCF preparativa sobre gel de sílice (primero con 10 %, luego 5 % de MeOH/ CH_2Cl_2) dando el compuesto del título como un sólido amarillo. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,02 (1H, d , $J = 9,6$ Hz), 7,98 (1H, m), 7,91 (1H, s), 7,67 (1H, d , $J = 1,8$ Hz), 7,48 (1H, d , $J = 8,4$ Hz), 7,38 (1H, m), 7,23 (1H, d , $J = 9,6$ Hz), 4,61 (2H, s), 4,01 (3H, s), 3,17 (6H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{19}H_{18}N_8S$: 390,1; hallado: 391,3 (M+H).

Ejemplo de referencia 95

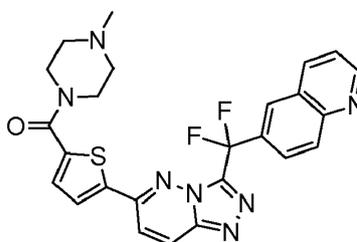
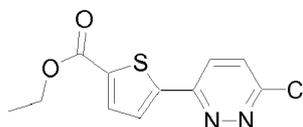
6-[6-(2-Cloro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ilmetil]-quinolina



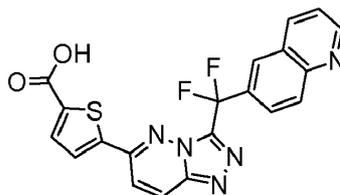
30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. 1H -RMN ($DMSO-d_6$): δ 8,44 (1H, dd, $J = 4,3$ Hz, 1,5 Hz), 8,59 (1H, d , $J = 4,6$ Hz), 8,30 (1H, d , $J = 9,8$ Hz), 8,20 (1H, m), 8,06 (1H, d , $J = 8,5$ Hz), 7,93 (1H, m), 7,88 (1H, m), 7,82 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,0 Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 5,3$ Hz, 1,5 Hz), 7,63 (1H, d , $J = 9,5$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 4,3 Hz), 4,87 (2H, s). ESI-MS (m/z): Calcd. para $C_{20}H_{13}N_6Cl$: 372,1; hallado: 373,4 (M+H).

Ejemplo de referencia 96**5-(3-Quinolin-6-ilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-piridina-2-carbonitrilo**

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1. ¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD) δ 9,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,83 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 1,6 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 4,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,19 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 4,3 Hz), 4,87 (s, 2H). ESI-MS (m/z): Calcd. para C₂₁H₁₃N₇: 363,1; hallado: 364,3 (M+H).

Ejemplo 9710 **{5-[3-(Difluoro-quinolin-6-il-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]tiofen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona****Ejemplo 97: etapa a****Éster etílico del ácido 5-(6-cloro-piridazin-3-il)-tiofeno-2-carboxílico**

15 A un matraz seco que contenía 3,6-dicloro-piridazina (2,8 g, 18,8 mmoles) y bromuro de 5-etoxicarboniltiofenil-2-cinc (0,5 M en THF, 16 ml, 8 mmoles) en 100 ml de dioxano seco se añadió Pd(PPh₃)₄ (450 mg, 0,39 mmoles). La disolución resultante se calentó a 60 °C durante la noche bajo N₂, se dejó enfriar a 20 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de 15 ml de metanol, seguido de la adición de HCl 3 N (10 ml). La mezcla se mantuvo con agitación a 20 °C durante 1 hora más. Se añadió NaHCO₃ saturado para neutralizar la mezcla. Después del procesamiento acuoso, la mezcla se extrajo por CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por columna dando éster etílico del ácido 5-(6-cloro-piridazin-3-il)-tiofeno-2-carboxílico (1,4 g, 65 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,38 (q, 2H), 1,40 (t, 3H); EM (ES) m/z 269(M+H⁺).

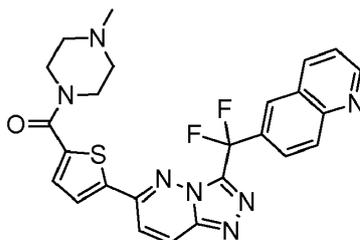
25 **Ejemplo 97: etapa b****Ácido 5-[3-(difluoro-quinolin-6-il-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico**

30 Se combinaron una mezcla del éster etílico del ácido 5-(6-cloro-piridazin-3-il)-tiofeno-2-carboxílico preparado en la etapa a (54 mg, 0,20 mmoles), hidrazida del ácido difluoro-quinolin-6-il-acético (Ejemplo 57: etapa c) (71 mg, 0,30 mmoles) y n-butanol (3 ml) en un tubo cerrado y se calentó en un baño de aceite a 130 °C durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (1 x). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron a vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía proporcionando el éster etílico

intermedio (62,4 mg) con un rendimiento del 68 %. El éster etílico se disolvió en una mezcla 2:1 de tetrahidrofurano/metanol (3 ml) y se trató con NaOH 2 N (0,14 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a 20 °C, se evaporó a vacío, se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 6 N a pH 2. Los precipitados sólidos se recogieron y se secaron proporcionando el producto 97a (60 mg, 100 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (m, 1H); 8,64 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 - 8,17 (m, 2H), 8,12 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H); EM (m/z): 424 (MH⁺)

Ejemplo 97: etapa c

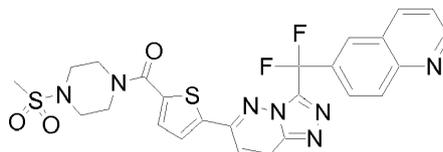
[5-[3-(Difluoro-quinolin-6-il-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofen-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



A una disolución del compuesto preparado en la etapa b (50 mg, 0,12 mmoles) en DMF seca 5 ml se añadieron HATU (0,112 g, 0,29 mmoles), HOBt (0,023 g, 0,17 mmoles) y DIEA (0,1 ml, 0,57 mmoles), respectivamente. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos y se añadió N-metilpiperazina. La agitación continuó durante una hora adicional y se añadió agua (20 ml). Se añadió diclorometano (20 ml) y las fases se separaron. La fase de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH con 0,1 % de Et₃N) proporcionando el compuesto como un sólido de color tostado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (m, 1H), 8,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 4,4, 4,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,86 (m, 4H), 2,82 (m, 4H), 2,57 (s, 3H); EM (m/z): 506 (MH⁺).

Ejemplo 98

[5-[3-(Difluoro-quinolin-6-il-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofen-2-il]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona



A una disolución del compuesto preparado en el Ejemplo 97b (1,0 g, 2,3 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (100 ml) se añadieron 1-metanosulfonil-piperazina (460 mg, 2,8 mmoles), EDC (560 mg, 2,8 mmoles), DMAP (340 mg, 2,8 mmoles), respectivamente. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante la noche. Después del procesamiento acuoso, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por columna dando el producto deseado como un sólido blanco (680 mg, 51 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 8,11 (m, 4H), 7,61 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,86 (s, 3H); EM (ES) m/z 570,2 (M+H⁺).

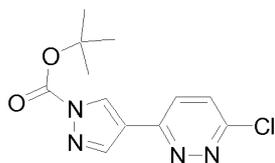
Ejemplo 99

6-{Difluoro-[6-(1-metanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil}-quinolina



Ejemplo 99: etapa a

Éster terc-butílico del ácido 4-(6-cloro-piridazin-3-il)-pirazol-1-carboxílico



Se desgasificó una mezcla de 3,6-dicloro-piridazina (1,06 g, 6,98 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (1,47 g, 5,0 mmoles) en carbonato de potasio 2,0 M (10 ml, 20 mmoles) y 1,4-dioxano (40 ml) por vacío doméstico durante 15 min, seguido de burbujeo con argón durante ~ 10 min, entonces se añadió Peppi-*ipr* (340 mg, 0,5 mmoles). Después de lavar con argón durante otros ~ 10 min, la mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h y se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración a través de Celite, y el filtrado se separó. La disolución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por columna proporcionando 0,65 g del producto deseado (46 %). ¹H RMN (DMSO) δ 9,08(s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H); EM (ES) *m/z* 280,8(M+H⁺).

Ejemplo 99: etapa b

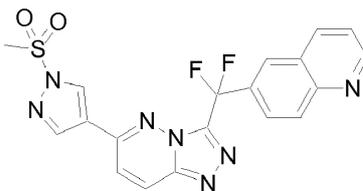
6-{Difluoro-[6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil}-quinolina



Se calentó un matraz de 100 ml matraz que contenía una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-cloro-6-(pirazol-1-carboxílico)-piridazina (140 mg, 0,5 mmoles), hidrazida del ácido difluoro-quinolin-6-il-acético (130 mg, 0,55 mmoles) y cantidad catalítica de HCl 3 N en 40 ml de isopropanol a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó por NaHCO₃ y se extrajo por CH₂Cl₂. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 110 mg (61 %) de producto deseado. ¹H RMN(CDCl₃) δ 10,2 (s a, 1H), 8,83 (d, *J* = 9,23Hz, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,19-8,31 (m, 4H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H); EM (ES) *m/z* 364,0 (M+H⁺).

Ejemplo 99: etapa c

6-{Difluoro-[6-(1-metanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil}-quinolina



A una matraz seco de 50 ml que contenía 6-{difluoro-[6-(1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil}-quinolina (110 mg, 0,303 mmoles), trietilamina (120 mg, 1,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (138 mg, 1,21 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 min, hasta que la CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla se neutralizó entonces por NaHCO₃ saturado, se extrajo por CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío y se purificó por columna dando 113 mg (85 %) del compuesto objetivo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,02 (dd, *J* = 4,3, 1,3 Hz, 1H) 8,44 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,23-8,30 (m, 5H), 8,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,7, 4,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H); EM (ES) *m/z* 442,1 (M+H⁺).

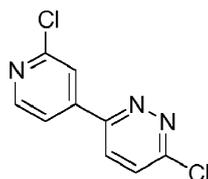
Ejemplo 100

6-{[6-(2-Etínil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-difluoro-metil}-quinolina



Ejemplo 100: etapa a

35 **3-Cloro-6-(2-cloro-piridin-4-il)-piridazina**



Se burbujeó una mezcla de 3,6-dicloro-piridazina (1,04 g, 6,98 mmoles) y ácido 2-cloropiridinborónico (1,00 g, 6,37 mmoles) en carbonato de potasio 2,0 M (10 ml, 20 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml) con argón durante ~ 10 min, entonces se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (236 mg, 0,336 mmoles). Después de lavar con argón durante otros ~ 10 min, la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h y se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración a través de Celite, y el filtrado se separó. La disolución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por columna proporcionando 296 mg (21 %) de 100a como un sólido: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 7,90 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); EM (ES) m/z: 226/228 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 100: etapa b**

6-[[6-(2-Cloro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-difluoro-metil]-quinolina



Se lavó un tubo de presión que contenía una mezcla de 3-cloro-6-(2-cloro-piridin-4-il)-piridazina (200 mg, 0,884 mmoles) e hidrazida del ácido difluoro-quinolin-6-il-acético (314 mg, 1,32 mmoles) en butanol (7 ml) con argón y se cerró. Después de calentar a 102 °C durante 64 h, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 134 mg (37 %) de 100b: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (m, 1 H), 8,62 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,37 - 8,33 (m, 4 H), 8,07 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,75 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H); EM (ES) m/z: 409/411 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 100: etapa c**

6-[[6-(2-Etínil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-difluorometil]-quinolina

Se desgasificó una mezcla de 100b (60 mg, 0,15 mmoles) en DMF (0,7 ml) y Et₂NH (0,45 ml) con argón durante ~ 5 min, y entonces se añadieron trifenilfosfina (8 mg, 0,031 mmoles), CuI (3 mg, 0,016 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg, 0,014 mmoles). La desgasificación continuó durante aproximadamente 5 min y se añadió trimetilsililacetileno. La mezcla se calentó en microondas a 120 °C durante 50 min y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía dando 10 mg (14 %) de 6-[[6-(2-trimetilsilaniletínil-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil]-quinolina.

El producto anterior (10 mg, 0,021 mmoles) en THF (1,2 ml) se trató con NaOH 0,1 M (0,2 ml, 0,02 mmoles) durante 1 h y se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía proporcionando 8 mg (94 %) de 100: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,29 - 8,19 (m, 4 H), 8,00 - 7,98 (m, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1 H), 3,26 (s, 1 H); EM (ES) m/z: 399 (M+H⁺).

Ejemplo 101

4-[3-(Difluoro-quinolin-6-il-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-piridin-2-carbonitrilo

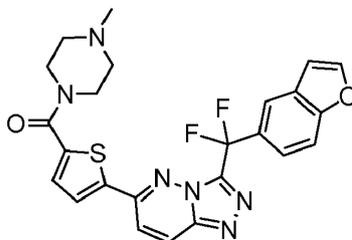


Se desgasificó una mezcla de 6-[[6-(2-cloro-piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-difluoro-metil]-quinolina (véase el Ejemplo 100b) (50 mg, 0,122 mmoles) en DMF (4 ml) y Zn(CN)₂ (43 mg, 0,367 mmoles) con vacío doméstico durante ~ 5 min, y entonces se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (13,4 mg, 0,012 mmoles). La mezcla se calentó en microondas a 190 °C durante 20 min. Tras el procesamiento acuoso, el disolvente se eliminó a vacío. El compuesto diana, 21 mg (41 %), se obtuvo por purificación en columna. ¹H RMN(CDCl₃) δ 9,04 (dd, J = 4,2,

1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 5,12$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,22-8,35 (m, 4H), 8,00-8,05 (m, 2H), 7,70(d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 3,8$ Hz, 1H); EM (ES) m/z 400,3(M+H⁺).

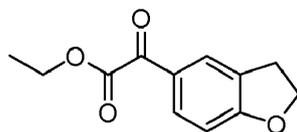
Ejemplo 102

5 **{5-[3-(Benzofuran-5-il-difluoro-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona**



Ejemplo 102: etapa a

Éster etílico del ácido (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-oxo-acético

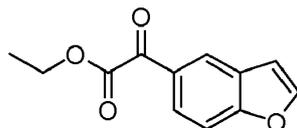


10 Se añadió AlCl₃ sólido (5,55 g, 0,042 M) en porciones a una disolución fría (0 °C) de dihidrobenzofurano (5,0 g, 0,042 M) y cloruro de etiloxalilo (4,5 ml, 0,042 M) en diclorometano seco (80 ml). Después de la adición completa, la disolución oscura se calentó a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se vertió lentamente en una disolución de HCl concentrado/agua con hielo (5 ml/200 ml). La mezcla acuosa se agitó durante 20 minutos y se añadió diclorometano (150 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (1 x). Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron a vacío y el aceite en bruto se purificó por cromatografía (hexano/EtOAc) proporcionando el producto deseado como un aceite (4,8 g) 54 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 4,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM (m/z): 221 (MH⁺).

15

Ejemplo 102: etapa b

20 **Éster etílico del ácido benzofuran-5-il-oxo-acético**



25 Se añadió lentamente N-bromosuccinimida (3,88 g, 0,022 M) a una disolución del compuesto preparado en la etapa a (4,8 g, 0,022 M) y peróxido de benzoilo (0,030 g, 0,12 mmoles) en tetracloruro de carbono (80 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a ta, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía (heptano/EtOAc) proporcionando el producto como un aceite (3,8 g) 100 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H) 8,02 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,48 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (m/z): 219 (MH⁺).

Ejemplo 102: etapa c

Éster etílico del ácido benzofuran-5-il-difluoro-acético



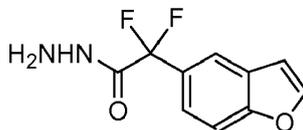
30 A una disolución fría (0 °C) del compuesto preparado en la etapa b (0,895 g, 4,1 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió lentamente trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (5 g, 31,0 mmoles). La mezcla se calentó a TA y la agitación continuó durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron a vacío y se purificaron por cromatografía (hexano/CH₂Cl₂) proporcionando el producto deseado (0,8 g, 79 %). ¹H

35

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H); EM (m/z): 241 (MH⁺).

Ejemplo 102: etapa d

Hidrazida del ácido benzofuran-5-il-difluoro-acético

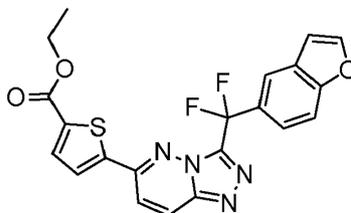


5

Se agitó a reflujo una mezcla del compuesto preparado en la etapa c (127 mg, 0,53 mmoles) e hidracina (0,28 ml, 8,9 mmoles) en metanol seco (3 ml) durante 3 h, se enfrió a ta y se evaporó a vacío proporcionando un producto semisólido (0,12 g) 99 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,3 Hz, 1H)

Ejemplo 102: etapa e

Éster etílico del ácido 5-[3-(benzofuran-5-il-difluoro-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico

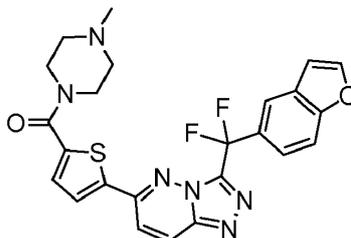


A una mezcla del compuesto preparado en la etapa d (0,115 g, 0,51 mmoles) y el compuesto preparado en el Ejemplo 97a (165 mg 0,61 mmoles) en n-butanol (3 ml) se añadió una gota de HCl 3 N. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 130 °C durante 3 horas, se enfrió a ta, se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (1 x). El extracto de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El semisólido residual en bruto se purificó por cromatografía proporcionando el producto deseado (35 mg) 16 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,19 (m, 4H), 7,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,38 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H). EM (m/z): 441 (MH⁺).

20

Ejemplo 102: etapa f

{5-[3-(Benzofuran-5-il-difluoro-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-tiofen-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

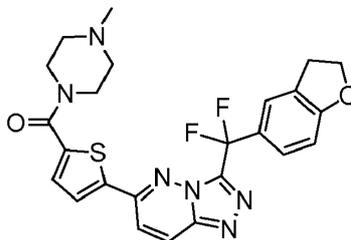


El compuesto preparado en la etapa e se disolvió en una mezcla 2:1 de THF/metanol (3 ml) y se trató con NaOH 2 N (0,15 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a TA, se evaporó a vacío, se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 6 N a pH 2. Los precipitados sólidos blancos se recogieron, se secaron a presión reducida, se disolvieron en DMF (2 ml) y se trataron con HATU (0,062 g, 0,16 mmoles), HOBt (0,013 g, 0,09 mmoles) y DIEA (0,06 ml, 0,32 mmoles), respectivamente. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos y se añadió N-metilpiperazina (0,014 ml, 0,14 mmoles). La agitación continuó durante una hora adicional y se añadió agua (20 ml). Se añadió diclorometano (20 ml) y las fases se separaron. La fase de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂/ 0 - 10 % de MeOH) dando un producto sólido. La recrystalización en EtOAc dio el compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J = 9,8, 1H), 8,17 - 8,07 (m, 4H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,32 (s, 3H); EM (m/z): 495 (MH⁺).

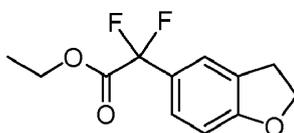
35

Ejemplo 103

(5-{3-[(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-difluoro-metil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}-tiofen-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

5 **Ejemplo 103: etapa a**

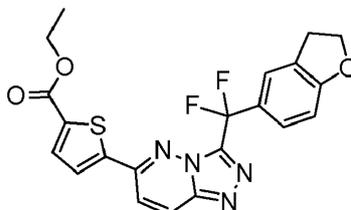
Éster etílico del ácido (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-difluoro-acético



A una disolución fría (0 °C) del compuesto preparado en la etapa a del ejemplo 102 (1,0 g, 4,54 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadió lentamente trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (5 g, 31,0 mmoles). La mezcla se calentó a TA y la agitación continuó durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua con hielo (80 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron a vacío y se purificaron por cromatografía (hexano/EtOAc) proporcionando el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 103: etapa b**

Éster etílico del ácido 5-{3-[(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-difluoro-metil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}-tiofen-2-carboxílico

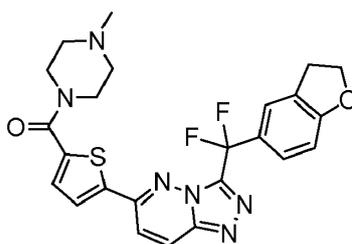


Una disolución del compuesto preparado en la etapa a (0,30 g, 1,24 mmoles) en CH₃OH (10 ml) se trató con hidracina (0,58 ml, 18,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió a ta y se evaporó a sequedad. El residuo (0,28 g, 1,22 mmoles) se combinó con el compuesto preparado en la etapa a del Ejemplo 97 (0,66 g, 2,4 mmoles) en n-butanol (5 ml), se calentó en un baño de aceite a 130 °C durante 3 horas, se enfrió a ta, se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (1 x). El extracto de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se filtró, se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía (CH₂Cl₂/0 - 10 % de MeOH) proporcionando el producto deseado (78 mg) 14 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (d, J = 9,74 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 9,8, 3,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz). EM (m/z): 443 (MH⁺)

Ejemplo 103: etapa c

(5-{3-[(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-difluoro-metil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}-tiofen-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

30

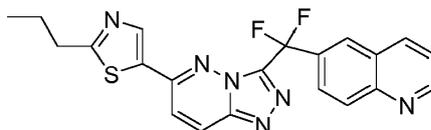


El compuesto preparado en la etapa b se disolvió en una mezcla 2:1 de THF/metanol (3 ml) y se trató con NaOH 2 N (0,15 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a TA, se evaporó a vacío, se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 6 N a pH 2. Los precipitados sólidos blancos se recogieron, se secaron a presión reducida, se disolvieron en DMF (3 ml) y se trataron con HATU (0,12 g, 0,31 mmoles), HOBT (24 mg, 0,18 mmoles) y DIEA (0,1 ml, 1,04 mmoles), respectivamente. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 minutos y se añadió N-metilpiperazina (0,027 ml, 0,24 mmoles). La agitación continuó durante una hora adicional y se añadió agua (20 ml). Se añadió diclorometano (20 ml) y se separaron las fases. La fase de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Varian Prostar HPLC, columna Pursuit prep, CH₃CN/H₂O que contenía 0,1 % de TFA). El compuesto final se filtró a través de un cartucho de HCO₃ y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,25 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); EM (m/z): 497 (MH⁺)

Ejemplo 104

6-{Difluoro-[6-(2-propil-tiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-metil}-quinolina



Se lavó con argón un tubo de presión que contenía una mezcla de 3-cloro-6-(2-propil-tiazol-5-il)-piridazina (Ejemplo 20, etapa a) (36 mg, 0,15 mmoles) e hidrazida del ácido difluoro-quinolin-6-il-acético (71 mg, 0,30 mmoles) en butanol (2 ml) y luego se cerró. Después de calentar a 95 °C durante 64 h, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 60 mg (95 %) de 8 como un sólido marrón claro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1 H), 8,36 (m, 3 H), 8,18 (d, J = 9,4 Hz, 2 H), 8,16 - 8,14 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 9,4 Hz, 2 H), 3,06 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,93 - 1,88 (m, 2 H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); EM (ES) m/z: 423 (M+H⁺).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se realizaron los siguientes ensayos representativos en la determinación de las actividades biológicas de los compuestos dentro del alcance de la invención. Se dan para ilustrar la invención de un modo no limitante.

EJEMPLO A

Clonación, expresión y purificación de la proteína c-Met recombinante

Este ejemplo describe la clonación, expresión y purificación del dominio citoplásmico de c-Met que tiene la actividad de tirosina cinasas del receptor c-Met. El dominio citoplásmico tiene 435 aminoácidos y muestra alta homología con la familia SRC de tirosina cinasas (Park et al., 1987, Proc Natl Acad Sci USA. 84(18):6379-83).

Se amplificó un ADNc para el dominio citoplásmico del receptor de Met, que contiene el dominio de tirosina cinasa, por PCR. Los oligonucleótidos se sintetizaron a medida por Gibco-BRL (Carlsbad, CA). El oligonucleótido directo metkinF2 es idéntico a los nucleótidos 3068-3097 de la secuencia de nucleótidos enumerada en NM_000245, excepto que los nucleótidos entre 3073 y 3078 han sido alterados para crear un sitio BamHI para fines de clonación. El oligonucleótido inverso metkinR2a es idéntico a los nucleótidos 4378-4348 de la secuencia complementaria de aquella enumerada en NM_000245, excepto que los nucleótidos entre 4372-4367 han sido alterados para crear un sitio XhoI (subrayado) para fines de clonación. Los oligonucleótidos se usaron como cebadores de PCR para amplificar el ADNc del dominio citoplásmico del receptor Met a partir de ADNc placentario de Quick Clone (Clontech; Palo Alto, CA). La amplificación se realizó usando ADN polimerasa Taq (Gibco-BRL; Carlsbad, CA), 1,25 mM de cada dNTP, 200 nM de cada oligo, en un volumen de 50 µl. El perfil de ciclación térmica fue 30 ciclos de cada uno que contenía 94 °C durante 30 segundos, 60 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 1 minuto, en un ciclador térmico Perkin Elmer 9600.

El ADNc amplificado para el dominio citoplásmico del receptor Met se clonó en un vector de expresión. El producto de PCR se digirió con BamHI (New England Biolabs; Beverly, MA) y XhoI (New England Biolabs). Se aisló un producto de 1,3 kb digerido y se purificó en un gel al 1 % de agarosa usando Gene Clean (Qbiogene; Irvine, CA). El vector pFastBacHTa (Gibco-BRL) se digirió con BamHI y XhoI (New England Biolabs) y el fragmento lineal de 4,7 kb se purificó en un gel de 1 % de agarosa usando Gene Clean (Bio101). El fragmento del ADNc de Met de 1,3 kb se unió al vector pFastBacHTa a 4 °C durante 16 horas con ADN ligasa T4 (New England Biolabs) en un volumen final de 10 µl. La clonación del clon de ADNc del dominio citoplásmico de Met en el sitio BamHI de pFastBacHTa puso el ADNc en marco con la marca de His-6 del vector para permitir la expresión de una proteína marcada con His del extremo N. La mitad de la mezcla de ligación (5 µl) se usó para transformar 50 µl de células de *E. coli* competentes para DH5α (Gibco-BRL). La mezcla de transformación se sembró sobre placas de agarosa LB que contenían 100 µg/ml de ampicilina y se incubaron durante 16 horas a 37 °C. Las colonias se recogieron de estas placas y se cultivaron en caldo LB que contenía 100 µg/ml de ampicilina durante 16 horas. El ADN de plásmido se aisló usando reactivos de purificación de ADN de plásmido Qiagen (Qiagen; Valencia, CA) y los clones se cribaron por digestión con BamHI/XhoI. Tres clones que tenían el fragmento de tamaño apropiado liberado del digesto se enviaron a ACGT, Inc para el análisis de secuencias de ADN.

Un clon, pFastBacHTmetkin-15, no contuvo mutaciones en el dominio citoplásmico de c-Met mutado y se usó para generar un baculovirus recombinante para la expresión. El baculovirus recombinante se generó usando el sistema Bac-To-Bac de Gibco BRL siguiendo el protocolo especificado por el fabricante. Brevemente, se transformaron células DH10Bac con pFastBacHTmetkin-15, se seleccionaron clones, se aisló ADN viral y se cribó por PCR para el inserto de ADNc de Met. Se transfectaron células de insecto Sf9 con el ADN de baculovirus recombinante. Se recogió el medio que contenía la disolución madre viral P0 y se usó durante 2 rondas posteriores de amplificación viral.

Se usaron múltiples concentraciones de disolución madre viral amplificada para infectar células Sf9. Las células se recogieron 24, 48 y 72 horas después de la transfección. Las células Sf9 infectadas se lisaron en Tris-HCl 50 mM a pH 8,0, NaCl 150 mM, imidazol 150 mM, PMSF 1,0 mM, 0,5 % de NP40, 3,5 µg/ml de leupeptina, 3,5 µg/ml de aprotinina y la concentración de proteína total se determinó en un ensayo de BCA (Pierce; Rockford, IL). Los lisados celulares se separaron en un 4-15 % de SDS-PAGE, luego se transfirieron a membrana de nitrocelulosa para el análisis de inmunotransferencia. Las transferencias de nitrocelulosa se sondaron con un anticuerpo anti-His6 para confirmar la expresión de la proteína cinasa met marcada con His. La concentración viral óptima con respecto a la relación de células Sf9 se determinó por examen de los lisados recogidos de diferentes condiciones de infección. La máxima recuperación de proteína se produjo 48 horas después de la infección.

Se realizó una expresión/purificación a pequeña escala del dominio citoplásmico marcado con His del receptor de Met. Células de insecto Sf9 transfectadas con el baculovirus recombinante que expresa el dominio citoplásmico marcado con His del receptor Met se lisaron en tampón que contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8,0, NaCl 150 mM, imidazol 150 mM, PMSF 1,0 mM, 0,5 % de NP40, 3,5 µg/ml de leupeptina, 3,5 µg/ml de aprotinina. El lisado se incubó con 5 ml de una disolución al 50 % de perlas de Ni-agarosa (Qiagen) en PBS durante 2 horas rotando a 4 °C para capturar la proteína marcada con His. El lisado que contenía la proteína marcada con His unida a perlas de Ni-agarosa se cargó sobre una columna de 10 ml. Se dejó que las perlas de Ni-agarosa se apiñaran y se dejó que el sobrenadante fluyera a través. La columna rellena se lavó entonces con 60 ml de tampón de lavado (el mismo que el tampón de lisis). Se añadieron 5 ml de tampón de elución (Tris-HCl 50 mM a pH 8, NaCl 150 mM, imidazol 150 mM, PMSF 1,0 mM) a la columna y se recogieron 10 fracciones (cada una de 0,5 ml de volumen). Se separaron alícuotas pequeñas de cada fracción por 4-15 % de SDS-PAGE y tanto se transfirieron a nitrocelulosa para el análisis de inmunotransferencia como se procesaron para tinción de Coomassie (Bio-Safe Safe Coomassie, Bio-Rad). La principal banda de proteína en el gel de tinción de Coomassie tiene el tamaño apropiado para His6-MetKin (52 kD), correspondiente a la proteína marcada con His detectada por inmunotransferencia. La concentración de proteína como se estima a partir del gel de tinción de Coomassie fue aproximadamente 2 mg/ml.

Se transfirió la disolución madre viral recombinante al laboratorio contratado, Pan Vera (Madison, WI), para la expresión y purificación a gran escala de His6-MetKin en cantidades suficientes para la selección de alto rendimiento. Un aumento de escala a 60 l y esquema de purificación de 4 etapas dio 98,4 mg de proteína que es superior al 95 % de pureza.

EJEMPLO B

Ensayo de cinasa de autofosforilación DELFIA en c-Met

Se desarrolló un ensayo de fluorescencia resuelta en el tiempo DELFIA para seleccionar compuestos que disminuyen la autofosforilación, así la actividad de cinasa de c-Met. El ensayo DELFIA es no radiactivo. La autofosforilación de c-Met se mide por un anticuerpo anti-fosfotirosina acoplado a una marca de europeo.

Una ventaja importante de este formato es que permitió el desarrollo de un ensayo de autofosforilación usando placas de quelato de Ni que se unen a la marca de hexa-his sobre la cinasa Met recombinante. El ensayo de autofosforilación permite usar un sustrato conocido, la propia cinasa Met, para la fosforilación. El ensayo de autofosforilación de Met DELFIA es muy sensible con una relación de señal con respecto a ruido superior a 50:1.

El procedimiento de ensayo para la selección es del siguiente modo. Se diluyó el dominio citoplásmico de c-Met marcado con His6 purificado a una concentración de 500 ng/ml en tampón de dilución de enzima (Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, 0,1 % de BSA) y se dispensó a placas de ensayo a un volumen de 50 µl por pocillo. Se seleccionaron placas de 96 pocillos recubiertas de níquel opacas negras (Pierce, Rockford, Il) para su uso. A continuación, se añadieron 2,5 µl de compuesto en 40 % de DMSO a los pocillos de prueba, se añadieron 2,5 µl de 40 % de DMSO solo a los pocillos de control negativo. La reacción de autofosforilación se inició tras la adición de 50 µl de tampón de reacción, Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 1 mM, ATP 1 µM. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de 2 lavados con 200 µl/pocillo de PBS. Se diluyó anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con europio, Eu-PY20, de Perkin Elmer a 50 ng/ml en tampón Delfia AB (Perkin Elmer, Boston, MA), se añadió a las placas de ensayo de 96 pocillos a un volumen de 100 µl/pocillo, y se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas de ensayo se lavaron entonces 4 veces cada una con 200 µl/pocillo de tampón de lavado Delfia (Perkin Elmer). Después del lavado final, se añadieron 150 µl de disolución de potenciación Delfia (Perkin Elmer) a cada pocillo de la placa de ensayo y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas se leyeron en un instrumento LJI Analyst (Molecular Devices; Sunnyvale, CA) con establecimientos del filtro de 360 de excitación, 620 de emisión y 410 dicróico. Los valores de CI₅₀ se calcularon usando el software Graphpad Prism (Graphpad Software; San Diego, CA).

EJEMPLO C

Un ensayo de ELISA basado en células para la fosforilación de c-Met

Se desarrolló un ensayo de ELISA basado en células para evaluar la capacidad de compuestos para inhibir la fosforilación de c-Met estimulada por HGF en células.

Se sembraron células S114 en una placa de 96 pocillos tratada con cultivo de tejido a una concentración de 5×10^4 por pocillo. Después de una incubación de 16-20 horas, el medio de cultivo se eliminó y se sustituyó con medio libre de suero complementado con 0,5 % de BSA. Entonces se añadió compuesto de prueba y se incubó con las células durante 60 minutos, seguido de la adición de 1 µl de HGF a 2,5 µg/µl durante 15 minutos. Las células se lisaron entonces con la adición de 25 µl de 3x tampón RIPA helado (Tris HCl 50 mM, pH 7,5, 1 % de Triton, 1 % de IGEPAL, 0,25 % de ácido desoxicólico, NaCl 150 mM, ortovanadato de sodio 1 mM, fluoruro de sodio 1 mM y 1 comprimido de inhibidor de mezcla de proteasas (Boehringer Mannheim, cat. N.º 1697498). Los lisados celulares se transfirieron entonces a placas Maxisorp de NUNC recubiertas con anticuerpo anti-receptor c-Met AF276 (R&D Systems). Los lisados se incubaron con las placas recubiertas de anticuerpo durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con tampón de lavado Delfia (Perkin Elmer, Boston, MA) y 100 µl de 0,25 µg/ml de anticuerpo anti-fosfotirosina PT66 conjugado con europio (Perkin Elmer, Boston, MA). Tras otra incubación de 1 hora a temperatura ambiente, las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado Delfia (Perkin Elmer). Después del lavado final, se añadieron 150 µl de disolución potenciadora Delfia (Perkin Elmer) y se dejó que se incubara durante 60 minutos. Las placas se leyeron en un instrumento LJI Analyst (Molecular Devices; Sunnyvale, CA) con establecimientos del filtro de 360 de excitación, 620 de emisión y 410 dicróico. Los valores de CI₅₀ se calcularon usando el software Graphpad Prism (Graphpad Software; San Diego, CA).

Ejemplo D

Ensayo de dispersión de células HepG2

Introducción

El factor de crecimiento humano (HGF) y su receptor (c-Met) participan en la motilidad celular. De hecho, también se identificó el HGF como el factor de dispersión (SF), basándose en su poderoso efecto de motilidad sobre ciertos tipos de células. La motilidad celular es crítica para los procesos patológicos de la enfermedad oncológica y, lo que es más importante, el establecimiento de lesiones metastásicas distantes del tumor primario y la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). Una hipótesis terapéutica es que este movimiento de tipos de células puede ser mitigado o eliminado por el uso de inhibidores de cinasas c-Met (véase: Jiang, W.C, Martin, T.A., Parr, C., Davies, G., Matsumoto, K. and Nakamura, T. Critical Reviews in Oncology/Hematology 53 (2005) 35-69 y referencias citadas en su interior). Debe también observarse que la motilidad celular, especialmente con respecto a la angiogénesis, es importante en otros estados de enfermedad.

Métodos

Se midió la dispersión celular con un sistema de detección electrónica de células en tiempo real (RT-CES), de ACEA Biosciences Inc. (San Diego, CA). El sistema de RT-CES usa placas de microtitulación RT-ACE especializadas (cat: RCD96, ACEA Biosciences Inc.) para cuantificar no invasivamente el estado celular en tiempo real. La interacción de células con la superficie de las placas, que están integradas con matrices de sensor microelectrónicas, conduce a la generación de una respuesta de impedancia al electrodo de células. Un valor de impedancia más alto indica más unión de células y así menos dispersión celular.

Se añadieron 50 µl de medio de ensayo (MEM complementado con 10 % de FBS, L-glutamina 2 mM, 1,5 g/l de bicarbonato sódico, piruvato de sodio 1 mM y aminoácidos no esenciales 0,1 mM) a placas RT-ACE de 96 pocillos y

se registraron durante 30 min en RT-CES. Se añadieron 50 µl de células HepG2 (cat: HB-8065, ATCC) a cada pocillo (50 µl a 10⁴ células/ml = 5000 células/pocillo). La placa se leyó en RT-CES y se incubó durante 20-24 horas. Después de las 20-24 horas de incubación, se añadieron 50 µl de medio de ensayo que contenía diferentes concentraciones de compuestos de prueba a cada pocillo y se incubaron durante 1 hora. Finalmente, se añadieron 50 µl de medio de ensayo que contenía 160 ng/ml de HGF a cada pocillo (40 ng/ml en 200 µl). La placa se incubó y se leyó en RT-CES durante 20-24 horas, con un tiempo de registro cada 15 minutos. El control positivo fue HGF sin compuestos y el control negativo fue no HGF sin compuesto. Todas las determinaciones se realizaron en pocillos por duplicado y los valores de CI₅₀ se calcularon usando el software GraphPad Prism (GraphPad Software; San Diego, CA).

10 **Ejemplo E**

Modelo de xenoinjerto de tumor de glioblastoma U87MG

Introducción

La línea de células de glioblastoma U87MG (Piedmont Research Center LLC) expresa el receptor c-Met y responde al factor de crecimiento humano (HGF). Este estudio investigó si el tratamiento con un inhibidor de c-Met era eficaz contra el modelo de xenoinjerto de tumor de glioblastoma U87MG. Este estudio utilizó un ensayo de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) para probar la monoterapia de compuesto por vía oral (p.o.) en grupos de quince ratones sin pelo. Un grupo de control se trató con vehículo, 20 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD). Todos los tratamientos empezaron en el día 1 (D1) en ratones portadores de tumores U87MG subcutáneos (s.c.) establecidos.

Métodos y materiales

20 Ratones

Ratones sin pelo atímicos hembra (Harlan) que tenían 10-11 semanas de edad con un intervalo de BW de 18,1-25,0 g en D1 del estudio. Los animales se alimentaron a voluntad con agua (ósmosis inversa, 1 ppm de Cl) y NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet[®] que consistía en 18,0 % de proteína cruda, 5,0 % de grasa cruda y 5,0 % de fibra cruda. Los ratones se alojaron en ALPHA-dri[®] bed-o-cobs[®] Laboratory Animal Bedding irradiado en microaisladores estáticos en un ciclo de 12 horas de luz a 21-22 °C (70-72 °F) y 40-60 % de humedad. Todos los animales se alojaron en una instalación de medicina de animales de laboratorio que está completamente acreditada por la Asociación Americana para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio (AAALAC). Todos los procedimientos que implican a animales se realizaron en cumplimiento con la NIH *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* y todos los protocolos fueron autorizados por un Comité interno de cuidado y uso de animales (IACUC).

Implantación de tumores

Los xenoinjertos se iniciaron a partir de fragmentos de tumor de glioblastoma humano U87MG mantenidos por trasplante en serie en ratones sin pelo atímicos. Cada ratón de prueba recibió un fragmento de tumor U87MG subcutáneo (1 mm³) implantado en el flanco derecho, y el crecimiento de los tumores se monitorizó como el tamaño promedio próximo a 200 mm³. Doce días después, en el día 1 del estudio, los animales se clasificaron en 4 grupos (n = 12-15 ratones/grupo) con volúmenes individuales de tumor que oscilaban de 172-352 mm³ y volúmenes medios de tumor por grupo de 216 mm³. El volumen del tumor se calculó usando la fórmula:

$$\text{Volumen del tumor} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

donde w = anchura y l = longitud en mm del tumor. El peso del tumor puede estimarse con la suposición de que 1 mg es equivalente a 1 mm³ de volumen de tumor.

Tratamiento con fármaco

Se prepararon disoluciones de dosificación de compuestos de la presente invención nuevas cada semana en un vehículo que consistía en 20 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en agua. En todos los grupos, el volumen de dosificación de 0,2 ml/20 g de ratón se escaló al peso corporal de cada animal. Las dosis se administraron para permitir la forma de sal de HCl del compuesto.

Análisis de la inhibición del crecimiento tumoral (TGI)

Se calculó TGI a partir de la diferencia entre la mediana de los volúmenes de tumor de ratones tratados con vehículo y tratados con fármaco, expresada como un porcentaje de la mediana del volumen del tumor del grupo tratado con control de vehículo, por la siguiente relación:

$$\% \text{ de TGI} = \left(\frac{\text{Mediana del volumen del tumor}_{\text{control}} - \text{Mediana del volumen del tumor}_{\text{tratado con fármaco}}}{\text{Mediana del volumen del tumor}_{\text{control}}} \right) \times 100$$

La MTV (n) se define como la mediana del volumen del tumor (MTV) para el número de animales, *n*, que quedan en el estudio en ese día.

Toxicidad

- 5 Los animales se pesaron diariamente durante los primeros cinco días del estudio y entonces dos veces semanalmente. Los ratones se examinaron frecuentemente para signos manifiestos de cualquier efecto secundario relacionado con el fármaco, y se registraron signos clínicos de toxicidad cuando se observaron. La toxicidad aceptable se define como una pérdida de peso corporal (BW) medio por grupo inferior al 20 % durante el estudio, y no más de una muerte relacionada con el tratamiento (TR) entre diez animales. Una muerte se clasifica como TR si es atribuible a los efectos secundarios del tratamiento como se demuestra por signos clínicos y/o autopsia, o debido a causas desconocidas durante el periodo de dosificación o en el plazo de 10 días desde la última dosis. Una muerte se clasifica como no relacionada con el tratamiento (NTR) si no hay evidencia de que la muerte estuviera relacionada con los efectos secundarios del fármaco. Una muerte se clasifica como desconocida si está relacionada con el tratamiento (NTRu) si la causa de la muerte es desconocida.

15 Análisis estadísticos y gráficos

- Se usó la prueba de la *U* de Mann-Whitney, para el análisis de medianas, para determinar la significación estadística de la diferencia entre las MTVs. Se usó Prism 3.03 (GraphPad) para Windows para los análisis estadísticos y las presentaciones gráficas. El crecimiento tumoral se representó como la mediana del volumen del tumor, frente al tiempo, para cada grupo en el estudio. Además, también se representaron el volumen del tumor final y el porcentaje de inhibición final del crecimiento tumoral (% de TGI) en el gráfico o en un gráfico de barras separado (* = $p \leq 0,05$, ** = $p \leq 0,01$, *** = $p \leq 0,001$). Los resultados del estudio de crecimiento tumoral U87MG se muestran en la **Figura 1**, **Figura 2** y **Figura 3**.

- Figura 1:** Se administró por vía oral (p.o.) el Ejemplo de referencia 1 a dosis de 30 y 50 mg/kg dos veces al día (b.i.d) durante 21 días consecutivos. Ambas dosis produjeron inhibición dependiente de la dosis estadísticamente significativa del crecimiento de tumores U87MG crecidos por vía subcutánea en ratones sin pelo atímicos. En el último día de tratamiento (Día 21), las dosis de 30 y 50 mg/kg disminuyeron el volumen medio del tumor el 66 % ($p < 0,001$) y el 97 % ($p < 0,001$), respectivamente, en comparación con el volumen medio del tumor del grupo tratado con vehículo. La regresión tumoral se observó a la dosis de 50 mg/kg.

- Figura 2:** Se administró p.o. el Ejemplo 61 a dosis de 25, 50 y 75 mg/kg. Todas las dosis produjeron inhibición del crecimiento tumoral estadísticamente significativa de tumores U87MG crecidos por vía subcutánea en ratones sin pelo atímicos ($p < 0,01$). También se observó regresión tumoral con las tres dosis. La dosis de 25 mg/kg se administró una vez al día (q.d.) en el día 1 y b.i.d. hasta el día 12. La dosis de 50 mg/kg se administró b.i.d. durante 7 días, con una pausa de 24 h, entonces q.d. hasta el día 12. Al igual que la dosis de 50 mg/kg, la dosis de 75 mg/kg se administró b.i.d. durante 7 días, con una pausa de 24 h, luego q.d. hasta el día 12.

- Figura 3:** Se administró p.o. el Ejemplo 61 a dosis de 25, 50 y 75 mg/kg. El último día de tratamiento (Día 12), el volumen medio del tumor había disminuido el 94 % ($p < 0,01$), 96 % ($p < 0,01$) y 97 % ($p < 0,01$) a dosis de 25, 50 y 75 mg/kg, respectivamente.

- La dosis de 25 mg/kg se administró una vez al día (q.d.) en el día 1 y b.i.d. hasta el día 12. La dosis de 50 mg/kg se administró b.i.d. durante 7 días, con una pausa de 24 h, luego q.d. hasta el día 12. Al igual que la dosis de 50 mg/kg, la dosis de 75 mg/kg se administró b.i.d. durante 7 días, con una pausa de 24 h, luego q.d. hasta el día 12.

Ejemplo F

Modelo de tumor S114

Métodos

Ratones

- 45 Se obtuvieron ratones sin pelo atímicos hembra (CD-1, nu/nu, 9-10 semanas de edad) de Charles River Laboratories (Wilmington, MA) y se mantuvieron según normas de NIH. Todos los ratones se alojaron en grupo (5 ratones/jaula) bajo condiciones de sala limpia en jaulas de microaislador estériles en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas en una sala mantenida a 21-22 °C y 40-50 % de humedad. Los ratones se alimentaron con dieta de roedor estándar irradiada y agua a voluntad. Todos los animales se alojaron en una instalación de medicina de animales de laboratorio que está completamente acreditada por la Asociación Americana para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio (AAALAC). Todos los procedimientos que implican a animales se realizaron en

cumplimiento con la NIH *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* y todos los protocolos fueron autorizados por un Comité interno de cuidado y uso de animales (IACUC).

Tumores S114

5 Se propagó la línea celular S114 derivada de NIH 3T3 murina, que había sido manipulada para expresar en exceso tanto el factor de crecimiento humano (HGF) como el receptor c-Met humano, en medio DMEM (Life Technologies, Bethesda, MD). Inmediatamente antes de la inyección, las células se lavaron, se contaron y se resuspendieron en PBS. Ratones sin pelo atímicos hembra que pesaban no menos de 20-21 gramos se inocularon por vía subcutánea en la región inguinal izquierda del muslo con 5×10^6 células en un volumen de administración de 0,1 ml. Se dejó que los tumores crecieran durante cinco días.

10 Tratamiento con fármaco

Se dosificaron ratones por vía oral con 100 mg/kg de compuesto en 20 % de HPBCD o con vehículo (20 % de HPBCD, grupo de control). La dosificación continuó durante 4 días consecutivos. Los compuestos de la presente invención se prepararon nuevos diariamente como una disolución transparente en 20 % de HPBCD y se administraron como se ha descrito anteriormente. El peso corporal se midió al final del estudio y se usó una pérdida de peso corporal >10 % como indicación de la falta de tolerabilidad del compuesto. La toxicidad inaceptable se definió como pérdida de peso corporal > 20 % durante el estudio. Los ratones se examinaron estrechamente diariamente a cada dosis para signos clínicos manifiestos de efectos secundarios adversos relacionados con el fármaco. No se observó cambio significativo en el peso corporal o el comportamiento en el estudio.

Análisis

20 El día de finalización del estudio, se obtuvieron un volumen del tumor final y peso corporal final en cada animal. Los ratones se sacrificaron usando 100 % de CO₂ y los tumores se extirparon inmediatamente intactos y se pesaron, con un peso húmedo del tumor final (gramos) que sirvió de criterio primario de valoración de la eficacia. Se usó Prism 3.03 (GraphPad) para Windows para los análisis estadísticos y las presentaciones gráficas. Los resultados del estudio del tumor S114 se muestran en la **Figura 4**.

25 **Figura 4:** Se administró p.o. el Ejemplo 61 a una dosis de 100 mg/kg q.d., durante cuatro días consecutivos. Los tumores S114 revirtieron en los cinco ratones tratados con el Ejemplo 61. Además, los tumores en tres de los cinco ratones revirtieron a tumores no detectables no palpables al final del estudio.

DATOS BIOLÓGICOS

30 La actividad de los compuestos de referencia y compuestos representativos de la presente invención se presenta en la tabla a continuación. Todas las actividades son en μM y los datos se aceptan como válidos si los intervalos de confianza del 95 % calculados por Graphpad Prism están dentro de 2 veces el CI₅₀.

Ejemplo N.º	CI-50 de ELISA de células de c-Met (μM)	CI-50 de autofos Delfia de cMet (μM)
1*	0,014	0,003
2*	sin datos	sin datos
3*	1,03	0,016
4*	0,313	0,07
5*	1,93	0,015
6*	0,112	0,008
7*	2,15	0,111
8*	sin datos	0,243
9*	0,048	0,0016
10*	sin datos	0,217
11*	0,086	0,006
12*	sin datos	0,056
13*	0,215	0,015

ES 2 612 377 T3

Ejemplo N.º	CI-50 de ELISA de células de c-Met (µM)	CI-50 de autofos Delfia de cMet (µM)
14*	sin datos	>10
15*	0,088	0,002
16*	0,2948	0,009
17*	0,01	0,004
18*	0,086	0,01
19*	sin datos	0,172
20*	0,007	0,001
21*	sin datos	0,023
22*	0,009	0,015
23*	0,113	0,041
24*	sin datos	1,78
25*	0,483	0,041
26*	sin datos	0,413
27*	sin datos	8,21
28*	sin datos	1,9
29*	sin datos	0,086
30*	sin datos	0,57
31*	2,4	0,077
32*	sin datos	0,305
33*	9,9	0,096
34*	sin datos	1,19
35*	0,075	0,009
36*	sin datos	2,7
37*	0,346	0,016
38*	0,002	0,00045
39*	0,001	0,002
40*	sin datos	1,08
41*	sin datos	0,056
42*	0,406	0,013
43*	0,14	0,011
44*	0,143	0,002
45*	sin datos	0,07
46*	sin datos	0,227
47*	0,001	0,0004

ES 2 612 377 T3

Ejemplo N.º	CI-50 de ELISA de células de c-Met (µM)	CI-50 de autofos Delfia de cMet (µM)
48*	0,014	0,002
49*	0,343	0,0021
50*	0,012	0,002
51*	0,008	0,0002
52*	0,04	0,003
53*	0,035	0,004
54*	0,006	N/A
55*	0,001	0,001
56*	0,023	0,0009
57	sin datos	0,0003
58	0,314	0,095
59	0,008	0,003
60	0,012	0,001
61	0,002	0,001
62*	0,27	0,02
63*	sin datos	0,6
64*	0,17	0,017
65*	0,002	0,0003
66	0,005	0,0009
67*	sin datos	0,9
68*	0,03	0,002
69*	>1	0,017
70*	0,14	0,025
71*	0,099	0,02
72*	0,0002	0,0003
73*	0,0005	0,0001
74*	0,0006	0,0001
75*	0,06	0,0008
76*	0,18	0,004
77*	0,002	0,0015
78*	sin datos	0,32
79*	3,3	0,03
80*	sin datos	sin datos
81*	sin datos	sin datos

ES 2 612 377 T3

Ejemplo N.º	CI-50 de ELISA de células de c-Met (µM)	CI-50 de autofos Delfia de cMet (µM)
82*	sin datos	0,017
83*	sin datos	0,014
84*	0,0009	sin datos
85*	0,26	0,053
86	0,034	0,0028
87*	0,004	0,0006
88*	0,05	0,002
89*	0,23	0,004
90*	0,54	0,003
91*	sin datos	1,05
92*	0,01	0,004
93*	0,13	0,004
94*	0,64	0,03
95*	0,009	0,001
96*	0,16	0,012
97	0,003	0,003
98	0,004	0,002
99	0,034	0,002
100	0,140	0,005
100b	0,034	0,002
101	0,120	0,001
102	0,079	0,003
103	0,210	0,004
104	0,037	0,002
*ejemplo de referencia		

Ejemplo N.º	CI50 de HepG2 (uM)
60	0,287
61	0,106
86	0,715
99	1,102
97	1,165
98	0,064
104	0,543

USO PARA EL TRATAMIENTO / PREVENCIÓN

5 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la actividad o expresión de tirosina cinasas, que incluye actividad de c-Met, reducir la actividad o expresión de cinasas, que incluye actividad de c-Met, y modular la expresión de c-Met en una célula o un sujeto, o tratar trastornos relacionados con la actividad o expresión de cinasas c-Met en un sujeto. Se cree que la inhibición de la actividad de c-Met modula indirectamente la expresión de c-Met.

10 En el presente documento también se desvela un método de reducción o inhibición de la actividad de cinasas de c-Met, y modulación de la expresión de c-Met en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula I. La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para reducir o inhibir la actividad de cinasa de c-Met, y modular la expresión de c-Met en un sujeto. También en el presente documento se desvela un método de inhibición de la proliferación celular en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula I.

15 La actividad o expresión de cinasa de c-Met en una célula o un sujeto puede determinarse mediante procedimientos muy conocidos en la técnica, tales como el ensayo de cinasa de c-Met descrito en el presente documento. La inhibición de la actividad de cinasa de c-Met en células también puede medirse determinando el nivel de fosforilación de c-Met usando un ensayo de formato de ELISA tal como el descrito aquí o por transferencia Western.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

20 El término "poner en contacto", como se usa en el presente documento, se refiere a la adición de compuesto a células de forma que compuesto sea captado por la célula.

En otras realizaciones a este aspecto, la presente invención desvela tanto métodos profilácticos como terapéuticos para tratar un sujeto en riesgo de (o susceptible a) desarrollar un trastorno proliferativo de células o un trastorno relacionado con c-Met. Tales trastornos incluyen afecciones preexistentes relacionadas con la expresión de c-Met (o expresión en exceso) y/o mutación de c-Met.

25 En un ejemplo, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para prevenir en un sujeto un trastorno proliferativo de células o un trastorno relacionado con c-Met, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración de dicho agente profiláctico puede producirse antes de la manifestación de síntomas característicos del trastorno proliferativo de células o trastorno relacionado con c-Met, de forma que una enfermedad o trastorno se prevenga o, alternativamente, se retrase en su progresión.

30 En otro ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para tratar en un sujeto un trastorno proliferativo de células o un trastorno relacionado con c-Met que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración de dicho agente terapéutico puede producirse simultáneamente con la manifestación de síntomas característicos del trastorno, de forma que dicho agente terapéutico sirva de terapia para compensar el trastorno proliferativo de células o trastornos relacionados con c-Met.

35 En otro ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para modular en un sujeto un trastorno proliferativo de células o un trastorno relacionado con c-Met, de forma que la modulación del nivel de expresión de c-Met o de actividad de c-Met puede actuar mejorando el trastorno proliferativo de células o un trastorno relacionado con c-Met, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico que inhibe o retrasa en un sujeto la aparición de un trastorno como se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico.

45 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sujeto que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose.

50 Se conocen en la técnica métodos para determinar dosis terapéuticamente y profilácticamente eficaces para la presente composición farmacéutica.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Como se usa en el presente documento, los términos "trastornos relacionados con c-Met", o "trastornos relacionados con la tirosina cinasa del receptor c-Met" deben incluir enfermedades asociadas a o que implican a la actividad de c-Met, por ejemplo, la actividad en exceso de c-Met, y afecciones que acompañan a estas enfermedades. El término "actividad en exceso de c-Met" se refiere a tanto 1) la expresión de c-Met en células que normalmente no expresan c-Met; 2) actividad de c-Met por células que normalmente no poseen c-Met activo; 3) elevada expresión de c-Met que conduce a proliferación celular no deseada; o 4) mutaciones que conducen a activación de c-Met constitutiva. Ejemplos de "trastornos relacionados con c-Met" incluyen trastornos resultantes de la estimulación en exceso de c-Met debido a cantidad anormalmente alta de c-Met o mutaciones en c-Met, o trastornos resultantes de cantidad anormalmente alta de actividad de c-Met debido a cantidad anormalmente alta de c-Met o mutaciones en c-Met.

Se sabe que la actividad en exceso de c-Met participa en la patogénesis de varias enfermedades, tales como trastornos proliferativos de células, trastornos neoplásicos y cánceres.

El término "trastornos proliferativos de células" se refiere a proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular produciendo daño (es decir, molestia o disminución de la esperanza de vida) a los organismos multicelulares. Los trastornos proliferativos de células pueden producirse en diferentes tipos de animales y seres humanos. Los trastornos proliferativos de células incluyen trastornos neoplásicos (como se usa en el presente documento, un "trastorno neoplásico" se refiere a un tumor resultante de crecimiento celular anormal o no controlado) y otros trastornos proliferativos de células.

Ejemplos de trastornos proliferativos de células relacionados con c-Met incluyen tumores y cánceres - por ejemplo, carcinomas renales papilares humanos hereditarios y esporádicos, cáncer de mama, cáncer colorrectal, carcinoma gástrico, glioma, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma testicular, carcinoma de células basales, carcinoma hepático, sarcoma, mesotelioma pleural maligno, melanoma, mieloma múltiple, osteosarcoma, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma sinovial, carcinoma tiroideo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de células transitorias de la vejiga urinaria, carcinoma testicular, carcinoma de células basales, carcinoma hepático - que incluye leucemias, linfomas y mielomas - por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofilica crónica (CNL), leucemia aguda no diferenciada (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de linfocitos T del adulto, AML con mielodisplasia trilineaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDSs), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM), sarcoma mieloide, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin) - y enfermedades asociadas a la formación de nueva vasculatura, tales como reumatoide, artritis y retinopatía. Otros trastornos proliferativos de células en los que la actividad en exceso de c-Met participa en su patogénesis incluyen cánceres en los que la actividad de c-Met contribuye al fenotipo invasivo/metastásico, que incluye cánceres en los que c-Met no se expresa en exceso o se altera de otro modo.

En otra realización a este aspecto, la invención engloba una terapia de combinación para tratar o inhibir la aparición de un trastorno proliferativo de células o un trastorno relacionado con c-Met en un sujeto. La terapia de combinación comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, y una o varias de otras terapias anti-proliferación celular que incluyen quimioterapia, radioterapia, terapia génica e inmunoterapia.

En una realización de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con quimioterapia. Como se usa en el presente documento, quimioterapia se refiere a una terapia que implica a un agente quimioterapéutico. Puede usarse una variedad de agentes quimioterapéuticos en los métodos de tratamiento combinados desvelados en el presente documento. Agentes quimioterapéuticos contemplados a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a: compuestos de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino); compuestos de taxano (por ejemplo, paclitaxel, docetaxol); compuestos de camptotecina (irinotecan, topotecan); alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina); derivados de nucleósidos antitumorales (por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, capecitabina); agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, carmustina, lomustina, tiotepa); epipodofilotoxinas / podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, tenipósido); inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, exemestano); compuestos anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant), antifolatos (por ejemplo, pemetrexed disódico); agentes hipometilantes (por ejemplo, azacitidina); biológicos (por ejemplo, gemtuzamab, cetuximab, rituximab, pertuzumab, trastuzumab, bevacizumab, erlotinib); antibióticos/antraciclina (por ejemplo, idarubicina, actinomicina D, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina); antimetabolitos (por ejemplo, clofarabina, aminopterina, citosina arabinósido, metotrexato); agentes de unión de tubulina (por ejemplo, combretastatina, colchicina, nocodazol); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, camptotecina); agentes de diferenciación (por ejemplo, retinoides, vitamina D y ácido retinoico); agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) (por ejemplo, Accutane); inhibidores de cinasas (por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib, gefitinib); inhibidores de la farnesiltransferasa (por ejemplo, tipifarnib); inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de la vía de ubiquitina-proteasoma (por ejemplo, bortezomib, Yondelis).

Agentes útiles adicionales incluyen verapamilo, un antagonista del calcio hallado por ser útil en combinación con agentes antineoplásicos para establecer quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de tales compuestos en tumores malignos sensibles a fármacos. Véase Simpson WG, The calcium channel blocker verapamil and cancer chemotherapy. Cell Calcium. 1985 Dec;6(6):449-67. Adicionalmente, se contemplan agentes quimioterapéuticos todavía por emerger como útiles en combinación con el compuesto de la presente invención.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con radioterapia. Como se usa en el presente documento, "radioterapia" se refiere a una terapia que comprende exponer el sujeto en necesidad del mismo a radiación. Tal terapia es conocida para aquellos expertos en la materia. El esquema apropiado de radioterapia será similar a aquél ya empleado en terapias clínicas en las que la radioterapia se usa sola o en combinación con otros quimioterapéuticos.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con una terapia génica. Como se usa en el presente documento, "terapia génica" se refiere a una terapia que se dirige a genes particulares implicados en el desarrollo tumoral. Posibles estrategias de terapia génica incluyen la restauración de genes defectuosos inhibidores del cáncer, transducción o transfección de células con ADN antisentido correspondiente a genes que codifican factores de crecimiento y sus receptores, estrategias basadas en ARN tales como ribozimas, señuelos de ARN, ARN mensajeros antisentido y moléculas de ARN interferente pequeño (ARNip) y los llamados 'genes suicidas'.

En otras realizaciones de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con una inmunoterapia. Como se usa en el presente documento, "inmunoterapia" se refiere a una terapia que se dirige a proteína particular implicada en el desarrollo tumoral mediante anticuerpos específicos para tal proteína. Por ejemplo, se han usado anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial vascular en el tratamiento de cánceres.

Donde se use un segundo fármaco, además de un compuesto de la presente invención, los dos productos farmacéuticos pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) secuencialmente en cualquier orden, en aproximadamente el mismo momento, o en programas de dosificación separados. En el último caso, los dos compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y modo que es suficiente para garantizar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las cantidades y pautas de dosificación respectivas para cada componente de la combinación dependerán del agente quimioterapéutico particular que se administra conjuntamente con el compuesto de la presente invención, su vía de administración, el tumor particular que está tratándose y el huésped particular que está tratándose.

Como se entenderá por aquellos expertos habituales en la materia, las dosis apropiadas de agentes quimioterapéuticos serán generalmente similares o inferiores a aquellas ya empleadas en terapias clínicas en las que los quimioterapéuticos se administran solos o en combinación con otros quimioterapéuticos.

El método óptimo y orden de administración y las cantidades y pauta de dosificación pueden ser fácilmente determinados por aquellos expertos en la materia usando métodos convencionales y en vista de la información expuesta en el presente documento.

A modo de ejemplo solo, los compuestos de platino se administran ventajosamente en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m^2 por ciclo de tratamiento. El cisplatino no se absorbe por vía oral y debe, por tanto, administrarse mediante inyección por vía intravenosa, subcutánea, intratumoral o intraperitoneal.

A modo de ejemplo solo, se administran ventajosamente compuestos de taxano en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solo, se administran ventajosamente compuestos de camptotecina en una dosificación de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecan en una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecan en aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solo, pueden administrarse ventajosamente alcaloides de la vinca en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, particularmente para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 , y para vinorelbina en dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solo, pueden administrarse ventajosamente derivados de nucleósidos antitumorales en una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área superficial del cuerpo, por ejemplo 700 a 1500

mg/m². Se usa 5-fluorouracilo (5-FU) comúnmente mediante administración intravenosa con dosis que oscilan de 200 a 500 mg/m² (preferentemente de 3 a 15 mg/kg/día). La gemcitabina se administra ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y la capecitabina se administra ventajosamente en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² por ciclo de tratamiento.

5 A modo de ejemplo solo, pueden administrarse ventajosamente agentes alquilantes en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, por ejemplo 120 a 200 mg/m², particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para clorambucilo en una dosificación de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg de peso corporal, para carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m², y para lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solo, pueden administrarse ventajosamente derivados de podofilotoxina en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, por ejemplo 50 a 250 mg/m², particularmente para etopósido en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250 mg/m² por ciclo de tratamiento.

15 A modo de ejemplo solo, pueden administrarse ventajosamente derivados de antraciclina en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, por ejemplo 15 a 60 mg/m², particularmente para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para daunorubicina en una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m², y para idarubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por ciclo de tratamiento.

20 A modo de ejemplo solo, pueden administrarse ventajosamente compuestos anti-estrógenos en una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y la afección que esté tratándose. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente 10 a 20 mg dos veces a día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

A modo de ejemplo solo, pueden administrarse ventajosamente biología en una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área superficial del cuerpo, o como se conoce en la técnica, si es diferente. Por ejemplo, el trastuzumab se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 5 mg/m², particularmente 2 a 4 mg/m² por ciclo de tratamiento.

35 Las dosificaciones pueden administrarse, por ejemplo, una vez, dos veces o más por ciclo de tratamiento, que puede repetirse, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto por vía sistémica, por ejemplo, por vía intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica, o por vía parenteral. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse a un sujeto por vía local. Ejemplos no limitantes de sistemas de administración local incluyen el uso de dispositivos médicos intraluminales que incluyen catéteres de administración de fármacos intravasculares, alambres, prótesis endovasculares farmacológicas y pavimentación endoluminal.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse adicionalmente a un sujeto en combinación con un agente de direccionamiento para lograr la alta concentración local del compuesto en el sitio diana. Además, los compuestos de la presente invención pueden formularse para liberar de forma rápida o liberar de forma lenta con el objetivo de mantener los fármacos o agentes en contacto con tejidos diana durante un periodo que oscila de horas a semanas.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferentemente aproximadamente 100 a 500 mg, del compuesto, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra inapropiada cuando se administran a un animal, o un ser humano, según convenga. Los usos veterinarios están igualmente incluidos dentro de la invención y formulaciones "farmacéuticamente aceptables" incluyen formulaciones para tanto uso clínico y/o veterinario.

55 Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Composiciones adecuadas para administración por vía oral incluyen formas sólidas, tales como

píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención también incluye una composición farmacéutica para liberación lenta de un compuesto de la presente invención. La composición incluye un vehículo de liberación lenta (normalmente, un vehículo polimérico) y un compuesto de la presente invención.

10 Son muy conocidos en la técnica vehículos biodegradables de liberación lenta. Éstos son materiales que pueden formar partículas que capturan en su interior un compuesto(s) activo(s) y se degradan/disuelven lentamente bajo un entorno adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, etc.) y así se degradan/disuelven en líquidos corporales y liberan el (los) compuesto(s) activo(s) en su interior. Las partículas son preferentemente nanopartículas (es decir, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferentemente aproximadamente 50-200 nm de diámetro, y lo más preferentemente aproximadamente 100 nm de diámetro).

15 La presente invención también proporciona métodos de preparación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. El compuesto de fórmula I, como el principio activo, se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéuticas convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad en administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubrirse entéricamente por técnicas convencionales. Para parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o para preservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En la preparación para liberación lenta, un vehículo de liberación lenta, normalmente un vehículo polimérico, y un compuesto de la presente invención se disuelven o dispersan primero en un disolvente orgánico. La disolución orgánica obtenida se añade entonces en una disolución acuosa para obtener una emulsión tipo aceite en agua. Preferentemente, la disolución acuosa incluye agente(s) tensioactivo(s). Posteriormente, el disolvente orgánico se evapora de la emulsión tipo aceite en agua para obtener una suspensión de partículas coloidales que contiene el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la presente invención.

20 Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita al ras y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita al ras y similares, de aproximadamente 0,01 mg a 200 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, lo más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 5 veces por día. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo del requisito de los pacientes, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto que se emplea. Puede emplearse el uso de tanto administración diaria como dosificación post-periódica.

25 Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, esprays de aerosol o líquido dosificados, gotas, ampollas, dispositivos auto-inyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración de una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse proporcionando una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, componentes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, se indica que el principio activo se dispersa uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda ser fácilmente subdividida en formas de dosificación igualmente de eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de pre-formulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la novedosa composición

pueden recubrirse o combinarse de otro modo proporcionando una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente inerte pase intacto al duodeno o se retrase en la liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol acetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que el compuesto de fórmula I pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes aromatizados adecuados también pueden incluir las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral se desean suspensiones y disoluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

Ventajosamente, los compuestos de fórmula I pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches para la piel transdérmicos muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en vez de intermitente durante toda la pauta de dosificación.

Por ejemplo, para administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

La dosificación diaria de los productos de la presente invención puede variar sobre un amplio intervalo de 1 a 5000 mg por humano adulto por día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra generalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Particularmente, el intervalo es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal por día, y más particularmente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. El compuesto de la presente invención puede administrarse en una pauta de hasta cuatro o más veces por día, preferentemente de 1 a 2 veces por día.

Dosificaciones óptimas que van a administrarse pueden ser fácilmente determinadas por aquellos expertos en la materia, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la patología. Además, factores asociados al paciente particular que está tratándose, que incluyen edad del paciente, peso, dieta y momento de administración, producirán la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse de una variedad de lípidos, que incluyen, pero no se limitan a, lípidos anfipáticos tales como fosfatidilcolinas, esfingomielinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilcolinas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilgliceroles, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositoles, diaciltrimetilamoniopropanos, diacildimetilamoniopropanos y estearilamina, lípidos neutros tales como triglicéridos, y combinaciones de los mismos. Pueden tanto contener colesterol como pueden estar libres de colesterol.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía local. Puede utilizarse cualquier dispositivo de administración, tal como catéteres de administración de fármacos intravasculares, alambres, prótesis endovasculares farmacológicas y pavimentación endoluminal. El sistema de administración para un dispositivo tal puede comprender un catéter de infusión local que administre el compuesto a una velocidad controlada por el administrador.

La presente invención proporciona un dispositivo de administración de fármaco que comprende un dispositivo médico intraluminal, preferentemente una prótesis endovascular, y una dosificación terapéutica de un compuesto de la invención.

5 El término "prótesis endovascular" se refiere a cualquier dispositivo capaz de ser administrado por un catéter. Una prótesis endovascular se usa rutinariamente para prevenir el cierre vascular debido a anomalías físicas tales como crecimiento hacia adentro no deseado de tejido vascular debido a traumatismo quirúrgico. Frecuentemente tiene una estructura tipo entramado expansor tubular apropiada para ser dejada dentro de la luz de un conducto para aliviar una obstrucción. La prótesis endovascular tiene una superficie que se pone en contacto con la pared de la luz y una superficie expuesta a la luz. La superficie que se pone en contacto con la pared de la luz es la superficie externa del tubo y la superficie expuesta a la luz es la superficie interna del tubo. La prótesis endovascular puede ser polimérica, metálica o polimérica y metálica, y puede ser opcionalmente biodegradable.

10 Comúnmente, las prótesis endovasculares se insertan en la luz en una forma no expandida y entonces se expanden autónomamente, o con la ayuda de un segundo dispositivo *in situ*. Un método típico de expansión se produce mediante el uso de un globo de angioplastia montado en catéter que se infla dentro del vaso estenosado o canal del cuerpo con el fin de cizallar y romper las obstrucciones asociadas a los componentes de pared del vaso y para obtener una luz agrandada. También pueden utilizarse prótesis endovasculares auto-expansoras como se describen en el documento U.S. 6.776.796 (Falotico et al.). La combinación de una prótesis endovascular con fármacos, agentes o compuestos que previenen la inflamación y proliferación puede proporcionar el tratamiento más eficaz para post-angioplastia y reestenosis.

15 Los compuestos de la invención pueden incorporarse en o fijarse a la prótesis endovascular de varias formas y utilizando cualquier número de materiales biocompatibles. En una realización a modo de ejemplo, el compuesto se incorpora directamente en una matriz polimérica, tal como el polímero polipirrol, y posteriormente se recubre sobre la superficie externa de la prótesis endovascular. El compuesto eluye de la matriz por difusión a través del polímero. Prótesis endovasculares y métodos de recubrimiento de fármacos sobre prótesis endovasculares se tratan en detalle en la materia. En otra realización a modo de ejemplo, la prótesis endovascular se recubre primero como una capa de base que comprende una disolución del compuesto, etileno-co-acetato de vinilo, y poli(metacrilato de butilo). Entonces, la prótesis endovascular se recubre adicionalmente con una capa externa que comprende solo poli(metacrilato de butilo). La capa externa actúa de una barrera de difusión para prevenir que el compuesto eluya demasiado rápido y entre en los tejidos de alrededor. El espesor de la capa externa o cubierta superior determina la velocidad a la que el compuesto eluye de la matriz. Prótesis endovasculares y métodos de recubrimiento se tratan en detalle en la publicación WIPO WO9632907, publicación de EE.UU. N.º 2002/0016625 y referencias desveladas en su interior.

20 La disolución del compuesto de la invención y los materiales/polímeros biocompatibles pueden incorporarse en o sobre una prótesis endovascular de varias formas. Por ejemplo, la disolución puede pulverizarse sobre la prótesis endovascular o la prótesis endovascular puede sumergirse en la disolución. En una realización preferida, la disolución se pulveriza sobre la prótesis endovascular y entonces se deja secar. En otra realización a modo de ejemplo, la disolución puede cargarse eléctricamente a una polaridad y cambiarse la prótesis endovascular eléctricamente a la polaridad opuesta. De este modo, la disolución y la prótesis endovascular se atraerán la una a la otra. En el uso de este tipo de proceso de pulverización, pueden reducirse los desechos y puede lograrse más control sobre el espesor del recubrimiento. El compuesto se fija preferentemente solo a la superficie externa de la prótesis endovascular que hace contacto con un tejido. Sin embargo, para algunos compuestos, la prótesis endovascular entera puede recubrirse. La combinación de la dosis de compuesto aplicada a prótesis endovascular y el recubrimiento de polímero que controla la liberación del fármaco es importante en la eficacia del fármaco. El compuesto permanece preferentemente sobre la prótesis endovascular durante al menos tres días hasta aproximadamente seis meses y más, preferentemente entre siete y treinta días.

25 Puede utilizarse cualquier número de polímeros biocompatibles no erosionables conjuntamente con los compuestos de la invención. Es importante observar que pueden utilizarse diferentes polímeros para diferentes prótesis endovasculares. Por ejemplo, la matriz de etileno-co-acetato de vinilo y poli(metacrilato de butilo) anteriormente descrita funciona bien con prótesis endovasculares de acero inoxidable. Pueden utilizarse otros polímeros más eficazmente con prótesis endovasculares formadas a partir de otros materiales, que incluyen materiales que presentan propiedades superelásticas tales como aleaciones de níquel y titanio.

30 La reestenosis es responsable de una morbilidad y mortalidad significativas tras la angioplastia coronaria. La reestenosis se produce mediante una combinación de cuatro procesos que incluyen retroceso elástico, formación de trombo, hiperplasia de la íntima y remodelación de la matriz extracelular. Se han identificado recientemente varios factores de crecimiento que desempeñan una parte en estos procesos que conducen a reestenosis. Véase Schiele TM et al., 2004, "Vascular restenosis - striving for therapy." Expert Opin Pharmacother. 5(11):2221-32. Las células vasculares de músculo liso (VSMC) expresan el receptor c-Met. La exposición al factor de crecimiento de hepatocitos, el ligando para c-Met, estimula que estas células se presenten a fenotipo migratorio. Véase Taher et al., Hepatocyte growth factor triggers signaling cascades mediating vascular smooth muscle cell migration. Biochem Biophys Res Commun. (2002) 298(1):80-6; Morishita R, Aoki M, Yo Y, Ogihara T. Hepatocyte growth factor as cardiovascular hormone: role of HGF in the pathogenesis of cardiovascular disease. Endocr J. (2002) Jun;49(3):273-

84. Como la migración de VSMC del medio a la íntima de las arterias desempeña una función en el desarrollo de la aterosclerosis y reestenosis, se cree que los antagonistas de actividad de cinasa de c-Met presentan una estrategia terapéutica viable en el tratamiento de estas enfermedades.

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para el tratamiento de trastornos relacionados con c-Met, que incluyen reestenosis, hiperplasia o inflamación de la íntima, en paredes de vasos sanguíneos, que comprende la liberación controlada, liberando de un dispositivo médico intraluminal, tal como una prótesis endovascular, un compuesto de la invención en cantidades terapéuticamente eficaces.

10 Métodos de introducción de una prótesis endovascular en una luz de un cuerpo son muy conocidos y las prótesis endovasculares recubiertas de compuesto de la presente invención se introducen preferentemente usando un catéter. Como será apreciado por aquellos expertos habituales en la materia, los métodos variarán ligeramente basándose en la localización de implantación de la prótesis endovascular. Para la implantación de prótesis endovasculares coronarias, el catéter con globo que lleva la prótesis endovascular se inserta en la arteria coronaria y la prótesis endovascular se coloca en el sitio deseado. El globo se infla, expandiendo la prótesis endovascular. A medida que la prótesis endovascular se expande, la prótesis endovascular se pone en contacto con la pared de la luz. Una vez se ha colocado la prótesis endovascular, el globo se desinfla y se saca. La prótesis endovascular se queda en su lugar con la superficie de contacto con la luz que lleva el compuesto que directamente se pone en contacto con la superficie de la pared de la luz. La implantación de la prótesis endovascular puede ir acompañada por terapia de anticoagulación según se necesite.

20 Condiciones óptimas para la administración de los compuestos para su uso en la prótesis endovascular de la invención pueden variar con los diferentes sistemas de administración locales usados, además de las propiedades y concentraciones de los compuestos usados. Las condiciones que pueden optimizarse incluyen, por ejemplo, las concentraciones de los compuestos, el volumen de administración, la velocidad de administración, la profundidad de penetración de la pared del vaso, la presión de inflado proximal, la cantidad y tamaño de las perforaciones y el ajuste del globo del catéter de administración de fármaco. Las condiciones pueden optimizarse para la inhibición de la proliferación celular de músculo liso en el sitio de lesión de forma que no se produzca bloqueo arterial significativo debido a reestenosis, como se mide, por ejemplo, por la capacidad proliferativa de las células de músculo liso, o por cambios en la resistencia vascular o diámetro de la luz. Las condiciones óptimas pueden determinarse basándose en datos de estudios de modelo en animales usando métodos computacionales rutinarios.

30 Otro método alternativo para administrar los compuestos de la presente invención puede ser conjugando el compuesto con un agente de direccionamiento que dirige el conjugado a su sitio de acción previsto, es decir, a células endoteliales vasculares, o a células tumorales. Pueden usarse tanto agentes de direccionamiento de anticuerpo como no de anticuerpo. Debido a la interacción específica entre el agente de direccionamiento y su componente de unión correspondiente, un compuesto de la presente invención puede administrarse con altas concentraciones locales en o cerca de un sitio diana y así tratar el trastorno en el sitio diana más eficazmente.

35 Los agentes de direccionamiento de anticuerpo incluyen anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que se unen a un componente direccionable o accesible de una célula tumoral, vasculatura tumoral o estroma tumoral. El "componente direccionable o accesible" de una célula tumoral, vasculatura tumoral o estroma tumoral es preferentemente un componente expresado en la superficie, accesible en la superficie o localizado en la superficie. Los agentes de direccionamiento de anticuerpo también incluyen anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que se unen a un componente intracelular que es liberado de una célula tumoral necrótica. Preferentemente, tales anticuerpos son anticuerpos monoclonales, o fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que se unen a antígeno(s) intracelular(es) insoluble(s) presente(s) en células que pueden inducirse para ser permeables, o en fantasmas celulares de sustancialmente todas las células neoplásicas y normales, pero no están presentes o accesibles sobre el exterior de células vivas normales de un mamífero. En la presente invención, el componente direccionable o accesible podría ser el receptor c-Met, ya que es accesible y se expresa sobre o cerca de los tejidos diana.

50 Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" pretende referirse ampliamente a cualquier agente de unión inmunológico tal como IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')₂, un fragmento univalente tal como Fab', Fab, Dab, además de anticuerpos manipulados tales como anticuerpos recombinantes, anticuerpos humanizados, anticuerpos biespecíficos, y similares. El anticuerpo puede ser tanto el policlonal como el monoclonal, aunque se prefiere el monoclonal. Hay una matriz muy amplia de anticuerpos conocidos en la técnica que tienen especificidad inmunológica por la superficie celular de prácticamente cualquier tipo de tumor sólido (véase una tabla resumen sobre anticuerpos monoclonales para tumores sólidos en la patente de EE.UU. N.º 5.855.866 a Thorpe et al). Los métodos son conocidos para aquellos expertos en la materia para producir y aislar anticuerpos contra el tumor (patente de EE.UU. N.º 5.855.866 a Thorpe et al., y la patente de EE.UU. N.º 6.34.2219 a Thorpe et al.).

60 Técnicas para conjugar el resto terapéutico con anticuerpos son muy conocidas, véase, por ejemplo, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243- 56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", en Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", en Monoclonal Antibodies '84: Biological And

Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985). También pueden aplicarse técnicas similares para unir compuestos de la invención a agentes de direccionamiento no de anticuerpo. Aquellos expertos en la materia sabrán, o serán capaces de determinar, métodos de formación de conjugados con agentes de direccionamiento no de anticuerpo, tales como moléculas pequeñas, oligopéptidos, polisacáridos, u otros compuestos polianiónicos.

- 5 Aunque cualquier resto de unión que sea razonablemente estable en sangre puede usarse para unir los compuestos de la presente invención al agente de direccionamiento, se prefieren enlaces biológicamente separables y/o espaciadores o conectores selectivamente escindibles. "Enlaces biológicamente separables" y "espaciadores o conectores selectivamente escindibles" todavía tienen estabilidad razonable en la circulación, pero son separables, escindibles o hidrolizables solo o preferencialmente bajo ciertas condiciones, es decir, dentro de un cierto entorno, o
- 10 en contacto con un agente particular. Tales enlaces incluyen, por ejemplo, enlaces disulfuro y trisulfuro y enlaces lábiles a los ácidos, como se describen en las patentes de EE.UU. N.º 5.474.765 y 5.762.918 y enlaces sensibles a enzima, que incluyen enlaces peptídicos, ésteres, amidas, fosfodiésteres y glucósidos como se describen en las patentes de EE.UU. N.º 5.474.765 y 5.762.918. Tales características de diseño de liberación selectiva facilitan la liberación sostenida de los compuestos de los conjugados en el sitio diana previsto.
- 15 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención conjugado con un agente de direccionamiento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula I conjugado con un agente de direccionamiento para tratar un trastorno relacionado con c-Met, particularmente un tumor.

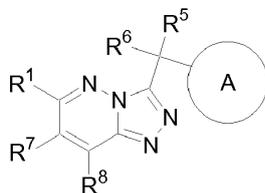
- 20 Cuando proteínas tales como anticuerpos o factores de crecimiento, o polisacáridos, se usan como agentes de direccionamiento, se administran preferentemente en forma de composiciones inyectables. La disolución de anticuerpo inyectable se administrará en una vena, arteria o en el líquido cefalorraquídeo durante el transcurso de 2 minutos a aproximadamente 45 minutos, preferentemente de 10 a 20 minutos. En ciertos casos, la administración intradérmica e intracavitaria son ventajosas para tumores restringidos a áreas próximas a regiones particulares de la
- 25 piel y/o a cavidades particulares del cuerpo. Además, pueden usarse administraciones intratecales para tumores localizados en el cerebro.

- La dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención conjugado con un agente de direccionamiento depende del individuo, el tipo de enfermedad, el estado de enfermedad, el método de administración y otras variables clínicas. Las dosificaciones eficaces son fácilmente determinables usando datos de
- 30 un modelo animal. Animales experimentales que llevan tumores sólidos se usan frecuentemente para optimizar dosis terapéuticas apropiadas antes de traducirse a un entorno clínico. Tales modelos son conocidos por ser muy fiables en predecir estrategias contra el cáncer eficaces. Por ejemplo, se usan ampliamente en pruebas preclínicas ratones portadores de tumores sólidos para determinar los intervalos de trabajo de agentes terapéuticos que dan efectos antitumorales beneficiosos con toxicidad mínima.

- 35 Aunque la anterior memoria descriptiva enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el fin de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones usuales, adaptaciones y/o modificaciones que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

y N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e isómeros estereoquímicos del mismo, en la que:

5 **R¹** es heteroarilo mono o bicíclico o piridin-2-on-ilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes **R_a**;

10 en el que **R_a** es -NH₂, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, -CO₂-alquilo, -C(O)-R_b, -alquil C_(1.4)-morfolinilo, -alquil C_(1.4)-piperidinilo, -alquil C_(1.4)-piperazinilo, -alquil C_(1.4)-N'-metilpiperazinilo, -alquil C_(1.4)-R_b, -C(O)NH-alquil C_(1.4)-R_b o -C(O)NR_cR_d;

en las que **R_b** es heterociclilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, -OH, -O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo o -N(alquilo)₂;

15 **R_c** y **R_d** están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

20 o **R_c** y **R_d** juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que opcionalmente contiene un segundo hetero-resto seleccionado de O, NH, N(alquilo), SO, SO₂ o S; en el que dicho anillo heterocíclico **R_c-R_d** está opcionalmente sustituido con alquilo, -SO₂-alquilo o -C(O)alquilo;

25 **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo y heterociclilo benzo-condensado; en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: -OH, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, -CN, halógeno, nitro, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆ y -NHC(O)alquilo C₁₋₆;

R⁵ y **R⁶** son F; y

R⁷ y **R⁸** son H, halógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que **R¹** es heteroarilo mono o bicíclico o piridin-2-on-5-ilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes **R_a**;

30 **R⁷** y **R⁸** son H.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que

35 **R_c** y **R_d** están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi; o **R_c** y **R_d** juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, en los que dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, -SO₂-alquilo o -C(O)alquilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que

40 **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo y heterociclilo benzo-condensado; en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en: -OH, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, -CN, halógeno, nitro, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆ y -NHC(O)-alquilo C₁₋₆.

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que

A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: 2,3 dihidrobenzofuran-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-6-il-N-óxido, 2-aminobenzotiazol-6-ilo, 4-metoxifenilo, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo y 4-hidroxifenilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que

5 **R**¹ es heteroarilo mono o bicíclico o piridin-2-on-5-ilo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente **R**_a.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que

R¹ es tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirazolilo, imidazolilo, piridin-2-on-5-ilo o piridilo, en el que dicho tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente **R**_a.

10 8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

R¹ es heteroarilo mono o bicíclico, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes **R**_a:

15 en el que **R**_a es halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, -CO₂-alquilo, -C(O)-R_b, -alquil C₍₁₋₄₎-morfolinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperidinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-N'-metilpiperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-R_b, -C(O)NH-alquil C₍₁₋₄₎-R_b o -C(O)NR_cR_d;

en las que **R**_b es heterociclilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, -OH, -O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo o -N(alquilo)₂;

20 **R**_c y **R**_d están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

25 o **R**_c y **R**_d juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que opcionalmente contiene un segundo hetero-resto seleccionado de O, NH, N(alquilo), SO, SO₂ o S, en el que dicho anillo heterocíclico **R**_c-**R**_d está opcionalmente sustituido con alquilo, -SO₂-alquilo o -C(O)alquilo;

30 **A** es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, heteroarilo mono o bicíclico y heterociclilo benzo-condensado; en el que dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo benzo-condensado están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: -OH, alquilo, fenilo, heteroarilo, alcoxi, -CN, halógeno, nitro, -NH₂, -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆ y -NHC(O)alquilo C₁₋₆; y

R⁷ y **R**⁸ son H, halógeno o alquilo C₁₋₆.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

35 **R**¹ es tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirazolilo, imidazolilo, piridin-2-on-5-ilo o piridilo, en el que dicho tiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, pirazolilo, imidazolilo y piridilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente **R**_a;

40 en el que **R**_a es -NH₂, halógeno, alcoxi, alquiléter, alquiltio, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, alquilo, aminoalquilo, alquilamino, fenilo, heteroarilo, ciano, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, -CO₂-alquilo, -C(O)-R_b, -alquil C₍₁₋₄₎-morfolinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperidinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-piperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-N'-metilpiperazinilo, -alquil C₍₁₋₄₎-R_b, -C(O)NH-alquil C₍₁₋₄₎-R_b o -C(O)NR_cR_d;

en las que **R**_b es heterociclilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, -OH, -O-alquilo, -NH₂, -NH-alquilo o -N(alquilo)₂;

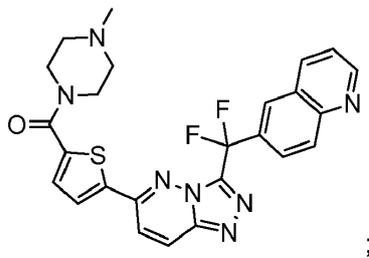
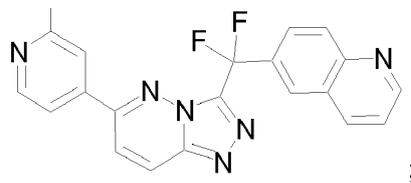
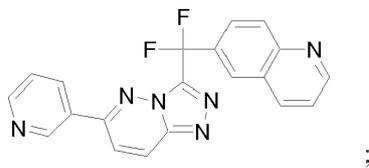
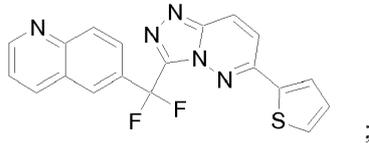
45 **R**_c y **R**_d están seleccionados independientemente de: H, fenilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₆, en los que dicho alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -N(CH₃)₂, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, alquilsulfonamida, hidroxilo y alcoxi;

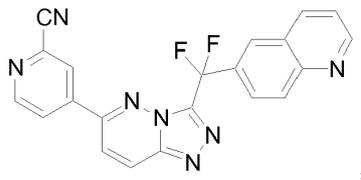
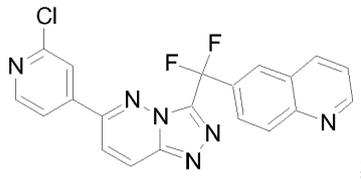
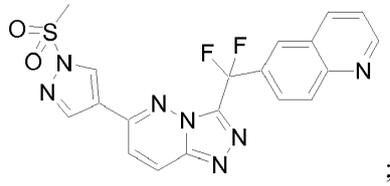
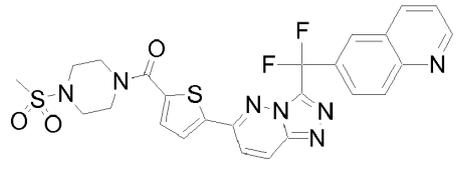
o **R**_c y **R**_d juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo, en los que dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido con alquilo, -SO₂-alquilo o -C(O)alquilo;

A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en: 2,3 dihidrobenzofuran-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-6-il-N-óxido, 2-amino benzotiazol-6-ilo, 4-metoxifenilo, 3-(4-metoxi-bencil)-3H-quinazolin-4-on-6-ilo, quinazolin-4-on-6-ilo, 2-dimetil-amino benzotiazol-6-ilo y 4-hidroxifenilo; y

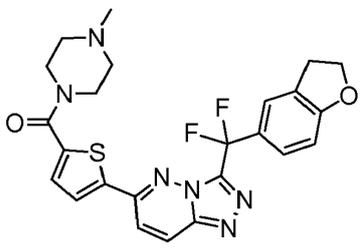
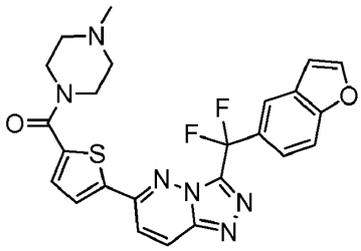
R⁷ y **R⁸** son H.

- 5 10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



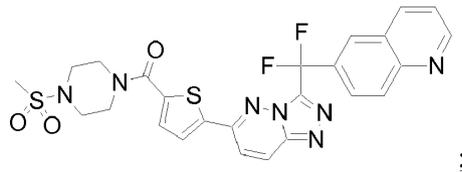
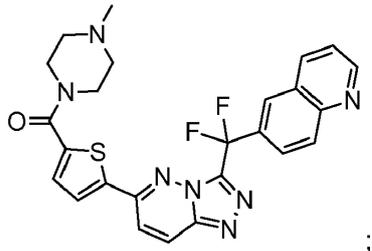


5



y N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e isómeros estereoquímicos del mismo.

10 11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



5 y N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e isómeros estereoquímicos del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 que es



y N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 que es



10

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 que es



15. Un compuesto de la reivindicación 1 que es



y N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

16. Un compuesto de la reivindicación 1 que es

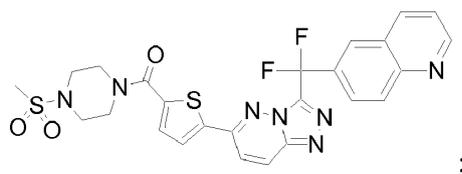
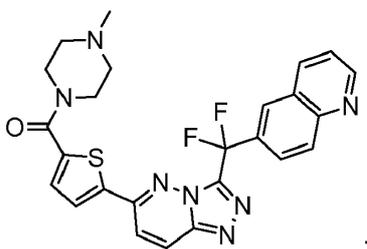


5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. Un compuesto de la reivindicación 1 que es



18. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



10



y N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e isómeros estereoquímicos del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

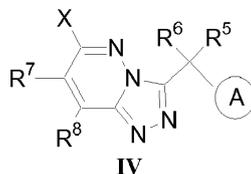
15 20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso como un medicamento.

21. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo de células.

22. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en reducir o inhibir la actividad de cinasa de c-Met en un sujeto.

23. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en modular la expresión de c-Met en un sujeto.
24. Una composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en prevenir en un sujeto un trastorno relacionado con c-Met.
- 5 25. Una composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento en un sujeto de un trastorno relacionado con c-Met.
26. Una composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en modular en un sujeto un trastorno relacionado con c-Met.
- 10 27. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 24 o 25 o 26 que comprende además la administración de uno cualquiera de un agente quimioterapéutico, terapia génica, inmunoterapia y radioterapia.
28. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con c-Met o un trastorno proliferativo de células que comprende la liberación controlada de dicho compuesto por liberación de un dispositivo médico intraluminal en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 15 29. El compuesto para su uso según la reivindicación 28, en el que dicho dispositivo médico intraluminal comprende una prótesis endovascular.
30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 conjugado con un agente de direccionamiento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
31. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 conjugado con un agente de direccionamiento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con c-Met.
- 20 32. Una combinación de un agente quimioterapéutico y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18.
33. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:

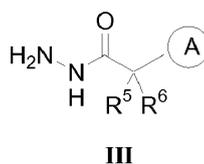


con un compuesto de fórmula V:

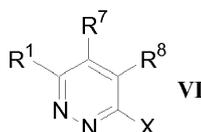


- 25 en la que X es Cl o I o Br, y Y es cincato, ácido borónico, éster de boronato o estannano y las variables son como se definen en la reivindicación 1; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:



- 30 con un compuesto de fórmula VI:



en la que las variables son como se definen en la reivindicación 1 y en la que X es Cl o I o Br.

Inhibición del crecimiento de tumores U87MG con el Ejemplo 1

Los valores son media \pm eem de n = 12 - 15 ratones/grupo.

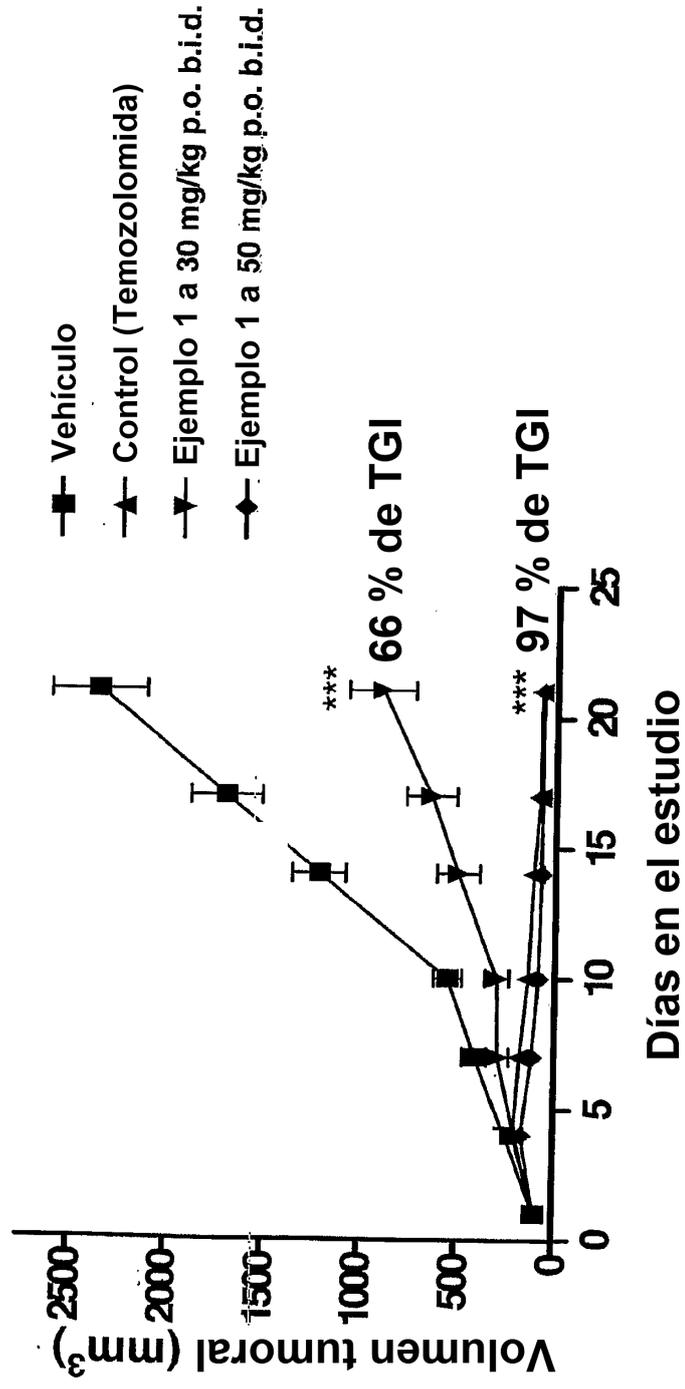


Figura 1

Inhibición del crecimiento de tumores U87MG con el Ejemplo 61

Los valores son media \pm eem de n = 12 - 15 ratones/grupo.

Dosis - Vehículo p.o. b.i.d. x 12 días, p.o. q.d. en el día 1.

25 mg/kg - p.o. q.d. en el día 1, p.o. b.i.d. hasta 12 días.

50 mg/kg - p.o. b.i.d. x 7, pausa de 24 h, p.o. q.d. hasta el día 12.

75 mg/kg - p.o. b.i.d. x 7, pausa de 24 h, p.o. q.d. hasta el día 12.

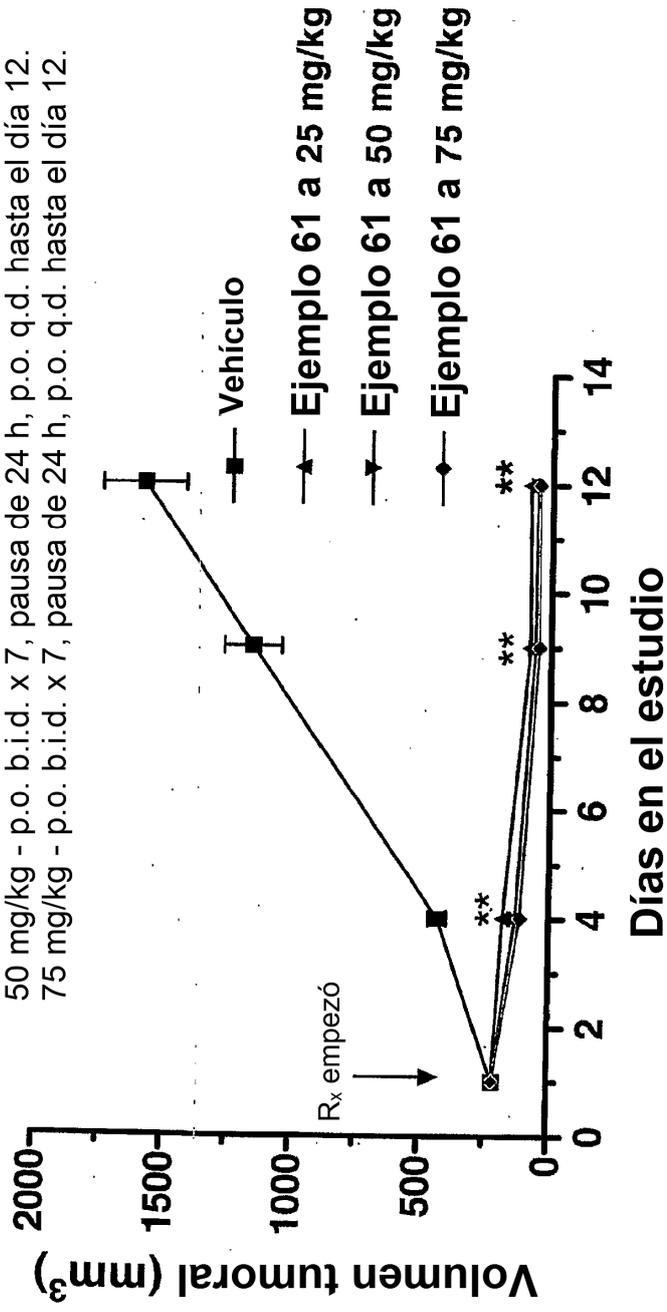


Figura 2

Inhibición del crecimiento de tumores U87MG con el Ejemplo 61

Volumen tumoral final

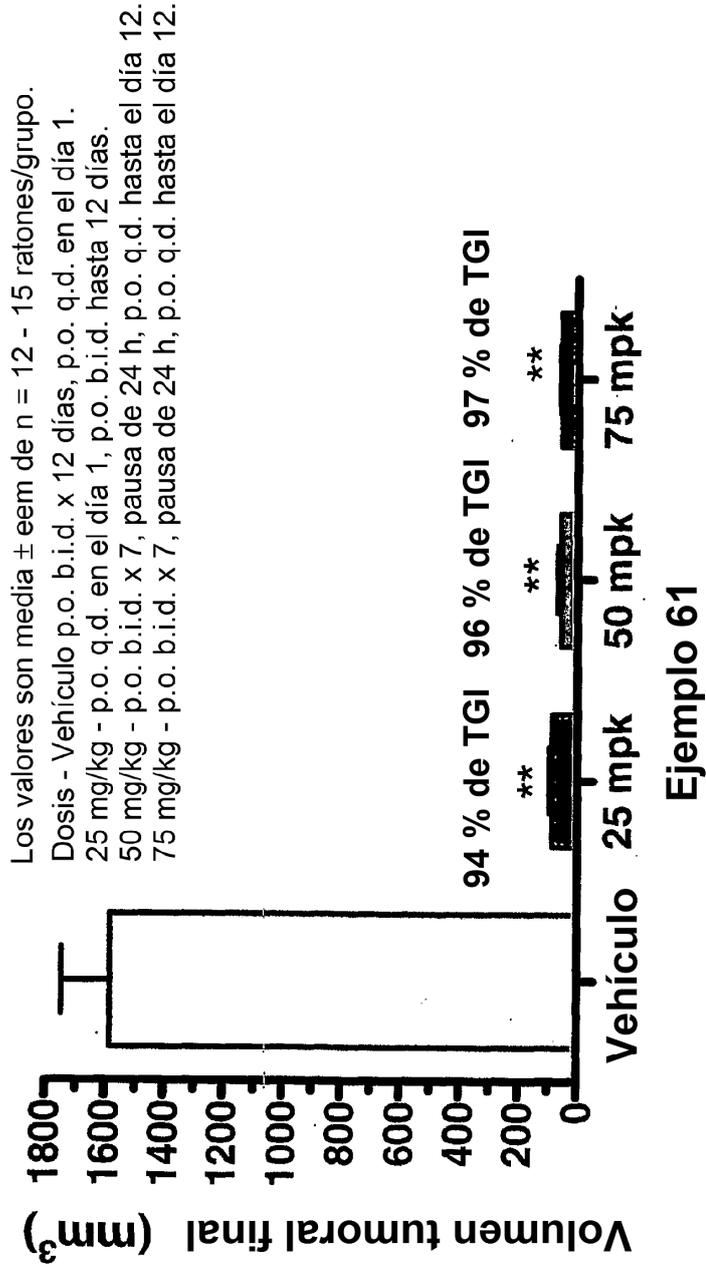


Figura 3

**Pesos promedio del tumor S114 con el Ejemplo 61
dosificación de 4 días administrada p.o. a 100 mg/kg q.d.**
Los valores son media \pm eem de n = 5 ratones/grupo.

Pesos finales del tumor (g)	
Control de vehículo	Ejemplo 61
1,25 g	0,017 g
2,22 g	0,017 g
1,44 g	sin tumor
1,69 g	sin tumor
1,16 g	sin tumor

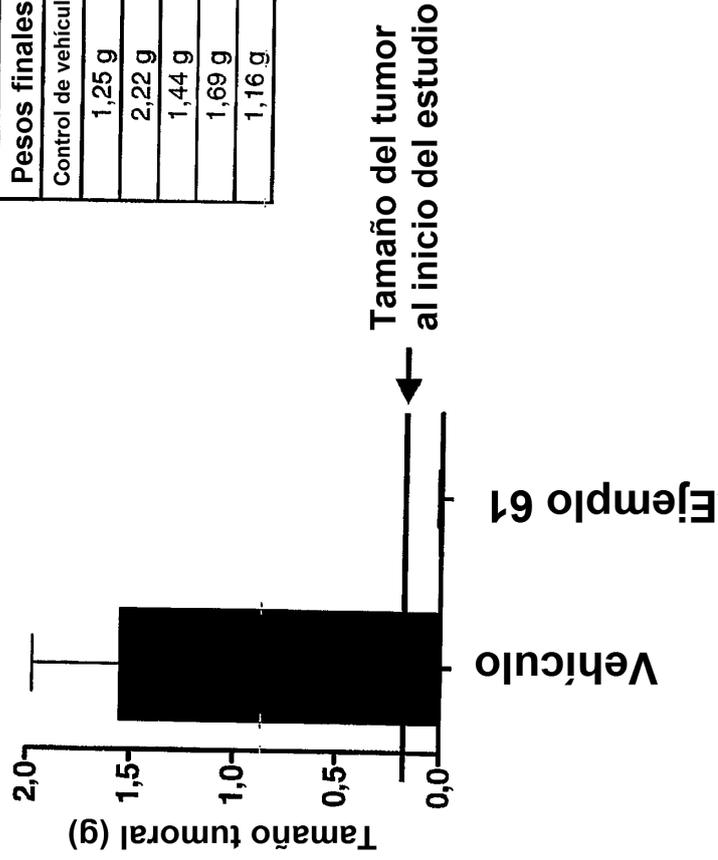


Figura 4