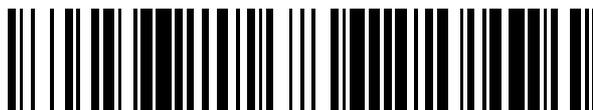


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 665**

51 Int. Cl.:

**C07D 237/24** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009 E 15189299 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3061752**

54 Título: **Compuestos de piridazina carboxamida sustituidos como compuestos inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

**19.06.2008 US 132505 P**

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

**31.05.2018**

73 Titular/es:

**XCOVERY HOLDING COMPANY LLC (100.0%)  
501 South Flagler Drive, Suite 501  
West Palm Beach, FL 33401, US**

72 Inventor/es:

**LIANG, CONGXIN y  
LI, ZHIGANG**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 670 665 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridazina carboxamida sustituidos como compuestos inhibidores de quinasa.

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº de serie 61/132.505, presentada el 19 de junio, 2008.

Campo técnico de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados de piridazina, sus sales, solvatos, hidratos y la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

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

20 El protooncogén c-Met codifica el receptor Met de tirosina quinasa. El receptor Met es un complejo dimérico glucosilado de 190 kDa compuesto de una cadena alfa de 50 kDa unida por disulfuro a una cadena beta de 145 kDa. La cadena alfa se encuentra extracelularmente mientras que la cadena beta contiene dominios transmembrana y citosólicos. Met es sintetizado como un precursor y es escindido proteolíticamente para dar las subunidades alfa y beta maduras. Presenta similitudes estructurales con las semaforinas y plexinas, una familia de ligandos-receptores que está implicada en la interacción célula-célula. El ligando para Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un miembro de la familia de factores de dispersión y tiene alguna homología con el plasminógeno (Longati, P. et al., *Curr. Drug Targets* 2001, 2, 41-55); Trusolino, L. and Comoglio, P. *Nature Rev. Cancer* 2002, 2, 289-300].

25 Met funciona en la tumorigénesis y metástasis tumoral. La expresión de Met junto con su ligando HGF es transformante, tumorigénica y metastásica (Jeffers, M. et al., *Oncogene* 1996, 13, 853-856; Michieli, P. et al., *Oncogene* 1999, 18, 5221-5231).

30 MET es expresado en exceso en un porcentaje significativo de cánceres humanos y es amplificado durante la transición entre los tumores primarios y la metástasis. Numerosos estudios han correlacionado la expresión de c-MET y/o HGS/SF con el estado del avance de la enfermedad de diferentes tipos de cáncer (que incluyen cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel y hueso). Además, se ha mostrado que el exceso de expresión de c-MET o HGF se correlaciona con el mal pronóstico y desenlace de la enfermedad en una serie de cánceres humanos principales que incluyen de pulmón, hígado, gástrico, y mama. c-MET también se ha implicado directamente en cánceres sin un régimen de tratamiento satisfactorio tales como  
35 cáncer pancreático, glioma y carcinoma hepatocelular.

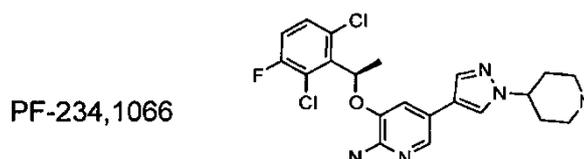
40 Los mutantes de Met que presentan actividad de quinasa potenciada que se han identificado tanto en formas hereditarias como esporádicas de carcinoma renal papilar (Schmidt, L. et al., *Nat. Genet.* 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997, 94, 11445-11500). Se ha mostrado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

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

50 La quinasa de linfoma anaplásico (ALK) pertenece a la superfamilia de receptores tirosina quinasa (RTK) de proteínas quinasas. La expresión de ALK en tejidos humanos adultos normales está restringida a células endoteliales, pericitos, y células neurales raras. Las proteínas de fusión de ALK constitutivamente activas, oncogénicas son expresadas en linfoma de células grandes anaplásico (ALCL) y tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT) debido a t2; translocaciones cromosómicas. La ALK también se ha implicado recientemente como un oncogén en una pequeña fracción de cánceres de pulmón de células no pequeñas y neuroblastomas (Choi et al, *Cancer Res* 2008; 68: (13); Webb et al, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 9(3), 331-356, 2009).

Los linfomas de células grandes anaplásicos (ALCL) son un subtipo de la familia de linfomas no Hodgkin de grado alto con distinta morfología, inmunofenotipo y pronóstico. Se postula que los ALCL surgen de células T y, en casos raros, también pueden presentar un fenotipo de células B. Además, hay un 40% de casos para los cuales la célula de origen sigue siendo desconocida y que se clasifican como "nulos". Descrito por primera vez como una entidad histológica por Stein et al. basado en la expresión de CD30 (Ki-1), el ALCL se presenta como una enfermedad sistémica que afecta a la piel, hueso, tejidos blandos y otros órganos, con o sin la implicación de ganglios linfáticos. El ALCL se puede subdividir en al menos dos subtipos, caracterizados por la presencia o ausencia de reorganizaciones cromosómicas entre el locus del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y varias parejas de fusión tales como la nucleofosmina (NPM). Aproximadamente el 50-60% de los casos de ALCL están asociados con la traslocación cromosómica t(2;5)(p23;q35), que genera un gen híbrido que consiste en el dominio intracelular del receptor tirosina quinasa ALK yuxtapuesto con NPM. La proteína de fusión resultante, NPM-ALK tiene actividad de tirosina quinasa constitutiva y se ha mostrado que transforma diferentes tipos de células hematopoyéticas in vitro y sostiene la formación de tumor in vivo. Otras parejas de fusión de ALK menos frecuentes, p. ej., la tropomiosina-3 y cadena pesada de clatrina, también se han identificado en el ALCL así como en el linfoma de células grandes difusas CD30 negativo. A pesar de las sutiles diferencias en la señalización en algunas funciones biológicas, parece que todas las fusiones son transformantes a fibroblastos y células hematopoyéticas. Las proteínas de fusión de ALK también se han detectado en una forma rara de tumor maligno llamado tumor miofibroblástico inflamatorio. El análisis extenso del potencial leucemogénico de NPM-ALK en modelos animales ha corroborado además la importancia de NPM-ALK y otras reorganizaciones de ALK en el desarrollo de ALCL ALK positivo y otras enfermedades.

Se han descrito 2-aminopiridinas, tales como las PF-2341066, como potentes inhibidores del receptor tirosina quinasa de HGF (c-Met) y ALK (J. G. Christensen, et al. Abstract LB-271, AACR 2006 meeting; H. Y. Zou et al. Cancer Res 2007; 67: 4408; descripciones de patentes: WO 2004076412, WO 2006021881, WO 2006021886).

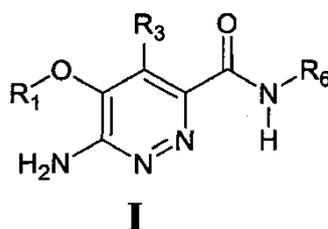


Puesto que todavía existe una necesidad no satisfecha en opciones de tratamiento para la enfermedad mediada por quinasa, es deseable crear enfoques nuevos y alternativos para abordar el tratamiento y la prevención de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos.

#### Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos derivados de piridazina y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. Los compuestos y composiciones que los comprenden son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o síntomas de enfermedades, que incluyen las mediadas por o asociadas con la actividad de modulación de proteína quinasa.

La presente invención resuelve los problemas expuestos antes proporcionando un compuesto aislado de fórmula I



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

R<sub>1</sub> es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z<sup>1</sup> independientes;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilamino;

R<sub>6</sub> es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo sustituido, o heterociclilo parcialmente insaturado, en donde R<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos, independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, y Z<sup>1</sup>; en donde cada uno puede estar además opcionalmente sustituido;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> junto con nitrógeno forman un heterociclilo o heteroarilo;

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

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

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

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

10 Los compuestos de esta invención, y las composiciones que los comprenden, son útiles para tratar o disminuir la gravedad de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos, modulados por proteína quinasa, es decir, trastornos tratados eficazmente por inhibidores de proteínas quinasas, p. ej., c-met, ron, ALK y proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK.

15 Se describe además un método de tratamiento de una enfermedad o síntoma de enfermedad en un sujeto que lo necesite, que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualesquiera fórmulas de la presente invención, o sal farmacéutica, solvato, o hidrato del mismo (o composición del mismo). La enfermedad o el síntoma de la enfermedad puede ser cualquiera de los modulados por una proteína quinasa (p. ej., c-met, ron, ALK y sus proteínas de fusión, tales como EML4-ALK y NPM-ALK). La enfermedad o el síntoma de la enfermedad pueden ser, por ejemplo, cáncer o enfermedad o trastorno proliferativo (p. ej., incluyendo los indicados en la presente memoria).

20

Descripción detallada de la invención

Definiciones

25 Los términos “mejorar” y “tratar” se usan de forma intercambiable y ambos significan reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o avance de una enfermedad (p. ej., una enfermedad o trastorno indicado en la presente memoria).

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

30 Por “marcador” se entiende cualquier alteración que está asociada con un trastorno o enfermedad. Por ejemplo, cualquier proteína o polinucleótido que tiene una alteración en el nivel de expresión o actividad que esté asociado con una enfermedad o trastorno.

35 En esta descripción, “comprende”, “comprender”, “contiene” y “tener” y similares pueden tener el significado adscrito a los mismos en la ley de patentes de EE.UU. y pueden significar “incluye”, “incluir” y similares; “consiste esencialmente en” o “consiste esencialmente” igualmente tiene el significado adscrito en la ley de patentes de EE.UU. y el término no está limitado, permitiendo la presencia de más de lo que se cita con la condición de que las características básicas o nuevas de lo que se cita no cambien por la presencia de más de aquello que se cita, pero excluye realizaciones de la técnica anterior.

40 El término “compuesto” como se usa en la presente memoria, también se entiende que incluye sales, profármacos y sales de profármacos de un compuesto de fórmulas de la presente memoria. El término también incluye cualesquiera solvatos, hidratos o polimorfos de cualquiera de los anteriores. La cita específica de “profármaco”, “sal de profármaco”, “solvato”, “hidrato” o “polimorfo” en algunos aspectos de la invención descrita en esta solicitud no se interpretará como omisión intencionada de estas formas en otros aspectos de la invención donde el término “compuesto” se usa sin citar estas otras formas.

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

50 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique lo contrario, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar o hacer reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto de esta invención. Los profármacos también pueden volverse activos tras dicha reacción en condiciones biológicas o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de profármacos contemplados en esta invención incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de una cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas, ésteres, carbamatos, carbonatos, y análogos de fosfatos. Los profármacos típicamente se pueden preparar usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5<sup>a</sup> ed.); véase también

Goodman and Gilman's, *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 8ª ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs".

5 Como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, la expresión "resto biohidrolizable" significa un grupo funcional (p. ej., amida, éster, carbamato, carbonato o análogo de fosfato, que bien: 1) no destruye la actividad biológica del compuesto y confiere a este compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como absorción, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) él mismo es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo en un compuesto biológicamente activo.

10 Una sal de profármaco es un compuesto formado entre un ácido y un grupo básico del profármaco, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del profármaco, tal como un grupo funcional carboxilo. En una realización, la sal de profármaco es una sal farmacéuticamente aceptable.

15 Los profármacos y sales de profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando dichos compuestos se administran a un mamífero (p. ej., permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido más rápidamente en la sangre) o que potencian el suministro del compuesto original a un compartimento biológico (p. ej., el cerebro o sistema nervioso central) con respecto a las especies originales. Los profármacos preferidos incluyen derivados donde un grupo que potencia la solubilidad acuosa o transporte activo a través de la membrana del intestino se añade a la estructura de las fórmulas descritas en la presente memoria. Véase, p. ej., Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214.

25 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a un componente que es, basado en el buen criterio médico, adecuado para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, sea directa o indirectamente, un compuesto o un profármaco de un compuesto de esta invención.

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

45 Las bases adecuadas para la formación de sales farmacéuticamente aceptables con grupos funcionales ácidos de profármacos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono, di o trialquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis, o tris-(2-hidroxi-alkil inferior-aminas), tales como mono, bis, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alkil inferior-N-(hidroxilo-alkil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

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

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

Como se usa en la presente memoria, el término “polimorfo” significa formas cristalinas sólidas de un compuesto o complejo del mismo que se pueden caracterizar por medios físicos, tales como, por ejemplo, patrones de difracción de rayos X de polvo o espectroscopía de infrarrojo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Las diferentes propiedades físicas incluyen, pero no se limitan a, estabilidad (p. ej., frente al calor, luz o humedad), compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de producto), higroscopicidad, solubilidad y velocidades de disolución (que pueden afectar a la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden producirse por cambios en la reactividad química (p. ej., oxidación diferencial, de modo que una forma farmacéutica se decolora más rápidamente cuando está compuestas de un polimorfo que cuando está compuesta de otro polimorfo) o características mecánicas (p. ej., los comprimidos se desmenuzan en el almacenamiento cuando un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en el polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (p. ej., los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a romperse con humedad alta). Las diferentes propiedades físicas de los polimorfos pueden afectar a su procesamiento. Por ejemplo, puede ser más probable que un polimorfo forme solvatos o puede ser más difícil de filtrar o lavar de impurezas que otro debido, por ejemplo, a la forma o distribución de tamaños de las partículas del mismo.

La expresión “sustancialmente exento de otros estereoisómeros” como se usa en la presente memoria significa que están presentes menos de 25% de los otros estereoisómeros, preferiblemente menos de 10% de otros estereoisómeros, más preferiblemente menos de 5% de otros estereoisómeros y lo más preferiblemente menos de 2% de otros estereoisómeros, o menos de “X”% de otros estereoisómeros (en donde X es un número entre 0 y 100 inclusive). Los métodos de obtención o síntesis de diastereoisómeros son bien conocidos en la técnica y se pueden aplicar según sean viables a compuestos finales o a material de partida o compuestos intermedios. Otras realizaciones son aquellas en donde el compuesto es un compuesto aislado. La expresión “enantioméricamente enriquecido en al menos X%” como se usa en la presente memoria significa que al menos X% del compuesto está como una sola forma enantiomérica, en donde X es un número entre 0 y 100, inclusive.

La expresión “compuestos estables”, como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en la presente memoria (p. ej., formulación en productos terapéuticos, compuestos intermedios para usar en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratar una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

“Estereoisómero” se refiere tanto a enantiómeros como a diastereoisómeros.

Como se usa en la presente memoria, el término “halógeno-“ o “halógeno” se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos “alquil” o “alquilo” se refieren a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (inclusive).

El término “arilalquilo” se refiere a un resto en el que un átomo de hidrógeno del alquilo se sustituye por un grupo arilo.

El término “alquenilo” se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, que tienen al menos un doble enlace. Cuando un grupo alquenilo está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que dicho grupo no esté unido directamente por un carbono que lleve un doble enlace.

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

El término “alquinilo” se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, que tienen al menos un triple enlace. Cuando un grupo alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que dicho grupo no esté unido directamente por un carbono que lleve un triple enlace.

El término “alquileo” se refiere a un puente de cadena lineal divalente de 1 a 5 átomos de carbono conectados por enlaces sencillos (p. ej.,  $-(CH_2)_x-$ , en donde x es de 1 a 5), que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferiores.

El término “alqueniлено” se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces que está conectado por enlaces sencillos y puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alqueniлено son  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2CH=CH-$  y  $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$ .

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

Los términos “cicloalquilo” y “cicloalqueno” como se usan en la presente memoria incluyen grupos hidrocarbonados cíclicos saturados y parcialmente insaturados, respectivamente, que tienen de 3 a 12 carbonos, preferiblemente de 3 a 8 carbonos, y más preferiblemente de 3 a 6 carbonos.

5 Los términos “Ar” o “arilo” se refieren a grupos cíclicos aromáticos (por ejemplo sistemas de anillo monocíclico de 6 miembros, bicíclico de 10 miembros o tricíclico de 14 miembros) que contienen de 6 a 14 átomos de carbono. Los grupos arilo de ejemplo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno.

10 “Heteroarilo” se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) de 5 a 12 átomos en el anillo que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo C, y, además, tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado, en donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, isoquinolina, purina y carbazol.

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

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

30 El término “sustituyentes” se refiere a un grupo “sustituido” en cualquier grupo funcional indicado en la presente memoria, p. ej., grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo, o heteroarilo en cualquier átomo de ese grupo. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>15</sup>, SR<sup>15</sup>, S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, NR<sup>15</sup>SR<sup>16</sup>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 1,2-metilendioxi, C(O)OR<sup>15</sup>, C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, C(O)R<sup>17</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>, S(O)R<sup>17</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, R<sup>16</sup>, oxo, C(O)R<sup>16</sup>, C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>15</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>15</sup>SR<sup>16</sup>, NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, donde n es independientemente 0-6 inclusive. Cada R<sup>15</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Cada R<sup>16</sup> es independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada R<sup>17</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> en cada R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, di-alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, o 1,2-metilendioxi.

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

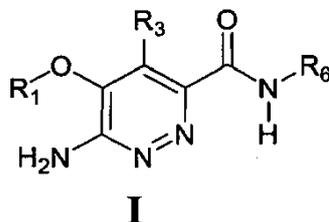
45 El término “acilo” se refiere a un alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclicarbonilo, o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido además con sustituyentes.

50 La cita de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente memoria incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos citados. La cita de una realización para una variable en la presente memoria incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o partes de las mismas.

55 Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto encontrarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereoisómeros individuales y mezclas de diastereoisómeros. Todas dichas formas isómeras de dichos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautómeras, en dichos casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en la presente memoria. Todas dichas formas isómeras de dichos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en la presente memoria están expresamente incluidas en la presente invención.

## Compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



5 o una sal del mismo; o un hidrato, o solvato del mismo; en donde:

R<sub>1</sub> es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z<sup>1</sup> independientes;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilamino;

10 R<sub>6</sub> es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo sustituido, o heterociclilo parcialmente insaturado, en donde R<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos, independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo, -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, y Z<sup>1</sup>; cada uno de los cuales puede estar además opcionalmente sustituido;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> junto con nitrógeno forman un heterociclilo o heteroarilo;

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

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

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

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

25 En una realización, la invención proporciona un compuesto en donde R<sub>6</sub> es heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido. En otra realización más adicional, R<sub>6</sub> es heterociclilo parcialmente insaturado, en donde R<sub>6</sub> está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcóxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

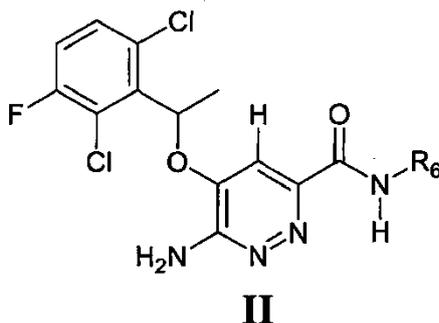
En otra realización adicional, R<sub>6</sub> es heteroarilo sustituido, en donde R<sub>6</sub> está sustituido con -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>.

En una realización, la invención proporciona un compuesto en donde R<sub>1</sub> es arilalquilo opcionalmente sustituido con 1-4 Z<sup>1</sup> independientes.

En una realización adicional, cada Z<sup>1</sup> es independientemente halógeno.

30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto en donde R<sub>3</sub> es H.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula II:



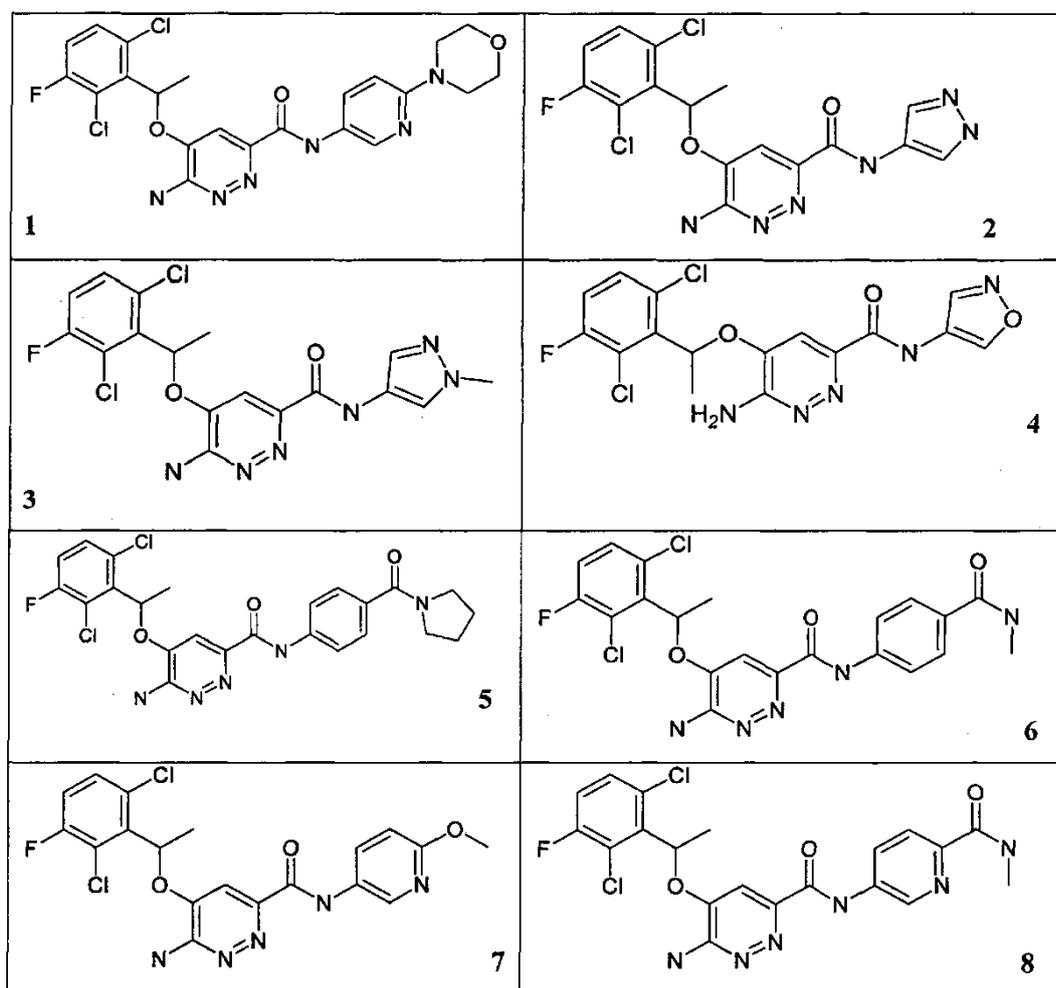
o una sal del mismo; o un hidrato, o solvato del mismo; en donde:

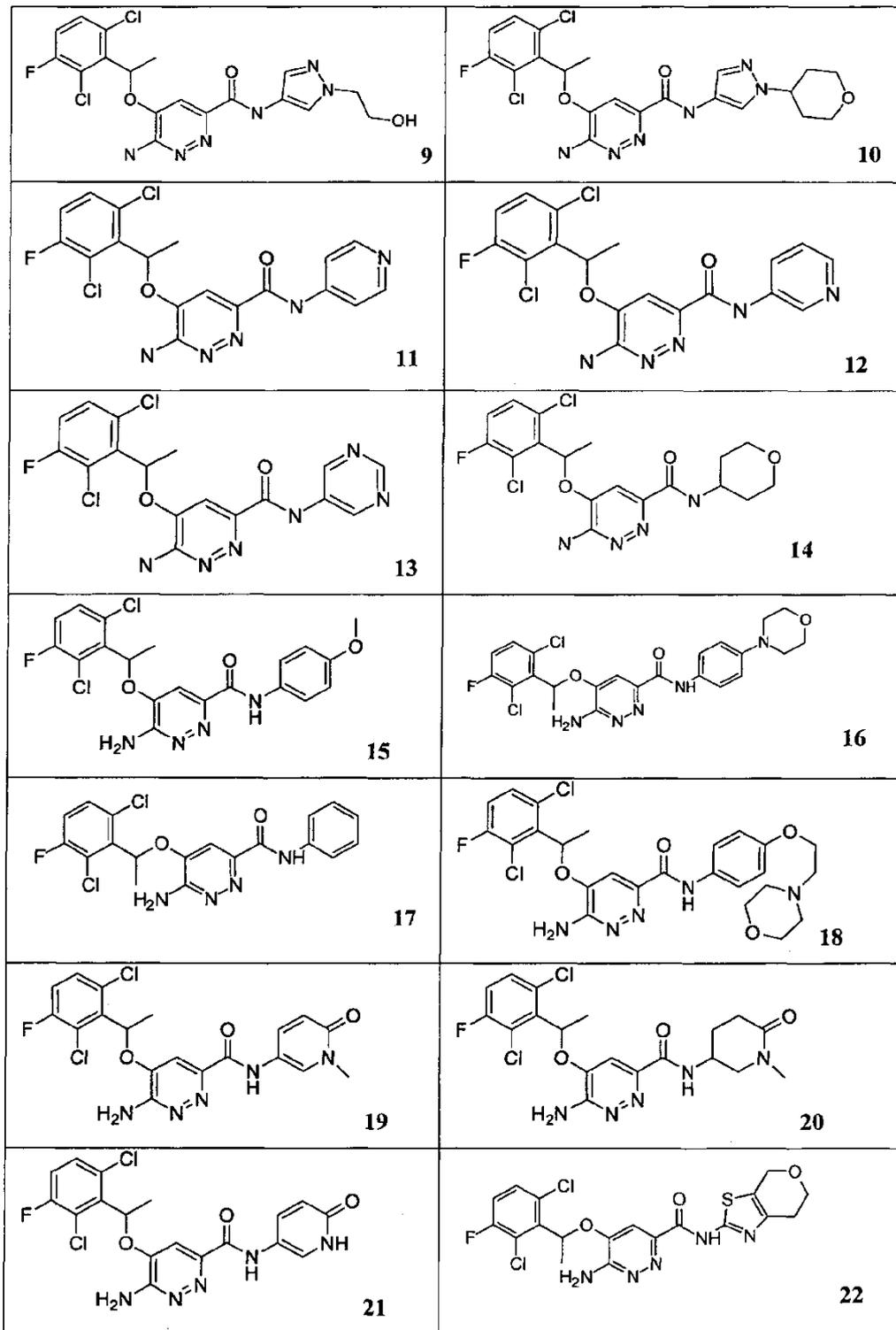
R<sub>6</sub> es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido, o heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, en donde R<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo, o -C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; y

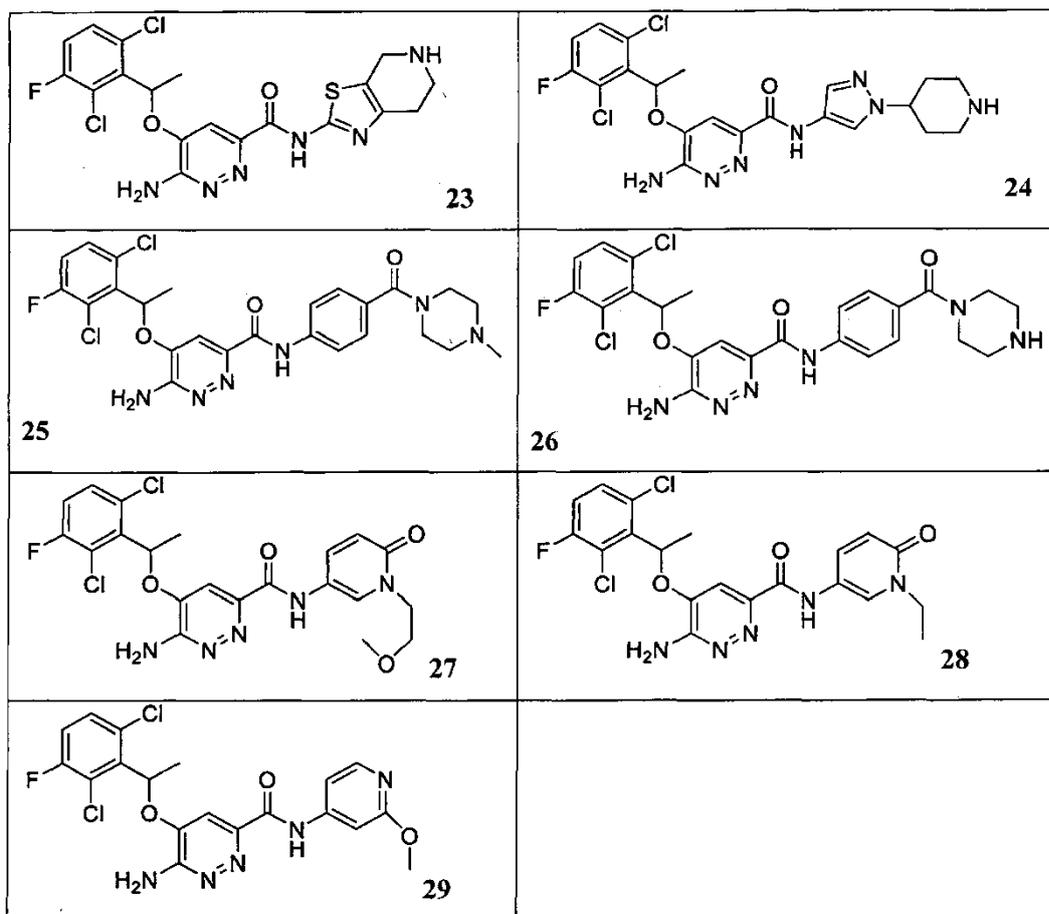
- 5 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> junto con nitrógeno forman un heterociclilo o heteroarilo.

10 Los compuestos representativos de la invención se representan en la tabla 1. En estos ejemplos la estereoquímica en los átomos de carbono quirales es independientemente *RS*, *R*, o *S*. Las estructuras representadas en la presente memoria, incluyendo las estructuras de la tabla 1, pueden contener algunos grupos -NH-, -NH<sub>2</sub> (amino) y -OH (hidroxilo) donde el o los átomos de hidrógeno correspondientes no aparecen explícitamente; sin embargo deben leerse como -NH-, -NH<sub>2</sub> o -OH según sea el caso. En algunas estructuras, se dibuja un enlace como una barra y se entiende que representa un grupo metilo.

Tabla 1







Se citan a continuación compuestos representativos de la invención:

- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-6-morfolin-4-il-piridin-3-il-carboxamida (**1**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metilpirazol-4-il)carboxamida (**3**);
- 5 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]carboxamida (**5**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(N-metilcarbamoil)fenil]carboxamida (**6**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-metoxi(3-piridil))carboxamida (**7**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[6-(N-metilcarbamoil)(3-piridil)]carboxamida (**8**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]carboxamida (**9**);
- 10 N-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)pirazol-4-il){6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}carboxamida (**10**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-metoxifenil)carboxamida (**15**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-morfolin-4-ilfenil)carboxamida (**16**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-benzamida (**17**);
- 15 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]carboxamida (**18**);
- 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida (**19**);
- 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carboxamida (**21**);
- 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]1,3-tiazol-2-il)carboxamida (**22**);

{6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carboxamida **(23)**;

{6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-(4-piperidil)pirazol-4-il)carboxamida **(24)**;

{6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-[(4-metilpiperazinil)carbonil]fenil]carboxamida **(25)**;

5 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(piperazinilcarbonil)fenil]carboxamida **(26)**;

{6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]carboxamida **(27)**;

{6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida **(28)**; y

10 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(2-metoxi(4-piridil))carboxamida **(29)**, o una sal, hidrato o solvato de los mismos.

La síntesis de los compuestos de las fórmulas de la presente memoria la pueden realizar fácilmente químicos sintéticos expertos. Los procedimientos relevantes y compuestos intermedios se describen, por ejemplo, en la presente memoria. Cada una de las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, sea en revistas tradicionales o disponibles solo a través de internet, a los que se hace referencia en la presente memoria, se incorporan en su totalidad por referencia.

Otros procedimientos para la síntesis de compuestos de las fórmulas de la presente memoria se pueden adaptar fácilmente a partir de las referencias citadas en la presente memoria. Las variaciones de estos procedimientos y su optimización dependen del experto en la técnica.

Los procedimientos específicos y compuestos mostrados antes no se pretende que sean limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas representados en la presente memoria representan variables que se definen por la presente de forma correspondiente con las definiciones de los grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la correspondiente posición en la fórmula de compuesto en la presente memoria, sea identificados por el mismo nombre de variable (p. ej., R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, R', X, etc.) o no. La estabilidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para usar en la síntesis de otra estructura de compuesto se basa en el conocimiento del experto en la técnica. Los métodos adicionales de síntesis de compuestos de las fórmulas de la presente memoria y sus procedimientos sintéticos, incluyendo aquellos por rutas no mostradas explícitamente en los esquemas de la presente memoria, se basan en los medios de los químicos expertos en la técnica. Los métodos para optimizar las condiciones de reacción, si es necesario minimizar los subproductos que compiten, son conocidos en la técnica. Los métodos descritos en la presente memoria también pueden incluir adicionalmente etapas, sea antes o después de las etapas descritas específicamente en la presente memoria, para ayudar a añadir o eliminar grupos protectores adecuados con el fin de permitir finalmente la síntesis de los compuestos de la presente memoria. Además, se pueden llevar a cabo varias etapas sintéticas en una secuencia u orden alternativos para dar los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos aplicables, se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Los métodos indicados en la presente memoria contemplan la conversión de compuestos de una fórmula en compuestos de otra fórmula. El procedimiento de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, que se pueden llevar a cabo in situ, o aislando los compuestos intermedios. Las transformaciones pueden incluir hacer reaccionar los compuestos de partida o compuestos intermedios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en la técnica, que incluyen los de las referencias citadas en la presente memoria. Los compuestos intermedios se pueden usar con o sin purificación (p. ej., filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida y cromatografía).

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo las que dan como resultado la formación de compuestos estables.

La invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, polimorfo o profármaco, si es aplicable, de dicho compuesto; y un vehículo aceptable. Preferiblemente, una composición de esta invención se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en donde el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El(los) vehículo(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no ser perjudicial para su receptor en cantidades usadas típicamente en los medicamentos.

Los vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En algunas realizaciones, el compuesto de las fórmulas de la presente memoria se administra por vía transdérmica (p. ej., usando un parche transdérmico). Otras formulaciones se pueden presentar, de forma conveniente en forma farmacéutica unitaria p. ej., comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y se pueden preparar por cualesquiera métodos conocidos en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed. 1985).

Dichos métodos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula que se va a administrar ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario conformando el producto.

En algunas realizaciones preferidas, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, que contienen cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite, o envasadas en liposomas y en forma de un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, que pueden aumentar beneficiosamente la velocidad de absorción del compuesto.

Un comprimido se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada del principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos por moldeo se pueden hacer por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden estar recubiertos o ranurados y se pueden formular de modo que proporcionen liberación lenta o controlada del principio activo en el mismo. Los métodos de formulación de dichas composiciones de liberación lenta o controlada de los principios farmacéuticamente activos, tales como los de la presente memoria y otros compuestos conocidos en la técnica, son conocidos en la técnica y se describen en varias patentes de EE.UU. expedidas, algunas de las cuales incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. n° 4.369.172; y 4.842.866, y referencias citadas en los mismos. Se pueden usar recubrimientos para el suministro de compuestos al intestino (véase, p. ej., las patentes de EE.UU. n° 6.638.534, 5.217.720, y 6.569.457, 6.461.631, 6.528.080, 6.800.663, y referencias citadas en los mismos). Una formulación útil para los compuestos de esta invención es la forma de pellets con recubrimiento entérico en los cuales la capa entérica comprende acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

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

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

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y se pueden almacenar en un estado liofilizado (secado por congelación) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dichas soluciones para inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando

agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral, no tóxica, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se usan de forma convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono y diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de productos inyectables, así como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersantes de alcohol de cadena larga.

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

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por aerosol o inhalación nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en disolución salina, usando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

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

Los derivados y profármacos particularmente favorecidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando dichos compuestos se administran a un mamífero (p. ej., permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencie el suministro del compuesto original en un compartimento biológico (p. ej., el cerebro o el sistema nervioso central) con respecto a la especie original. Los profármacos preferidos incluyen derivados donde un grupo que potencia la solubilidad acuosa o activa el transporte a través de la membrana del intestino se añade a la estructura de las fórmulas descritas en la presente memoria. Véase, p. ej., Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214.

La aplicación de los presentes productos terapéuticos puede ser local, de modo que se administran en el sitio de interés. Se pueden usar diferentes técnicas para proporcionar las presentes composiciones en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trocar, proyectiles, geles plurónicos, endoprótesis vasculares, polímeros de liberación de fármaco sostenida u otros dispositivos que proporcionan acceso interno.

La presente descripción también se refiere a un método de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable, que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de esta invención. Los dispositivos de liberación de fármaco implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímero biodegradable, polímero difundible, no degradable. Se describe además un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de modo que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sepa que tiene o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra solo o con un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria. Los fármacos que se podrían combinar con estos compuestos incluyen otros inhibidores de quinasa y/u otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos antes.

Dichos agentes se describen en detalle en la técnica. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del cáncer.

5 Incluso más preferiblemente, el segundo agente terapéutico coformulado con un compuesto de esta invención es un agente útil en el tratamiento de enfermedades/trastornos mediados por c-met, ron o ALK y sus proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK.

10 En otra realización, la invención proporciona formas farmacéuticas separadas de un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico que están asociados entre sí. La expresión "asociados entre sí" como se usa en la presente memoria, significa que las formas farmacéuticas separadas se empaquetan juntas o se unen de otra forma de modo que es fácilmente evidente que las formas farmacéuticas separadas está previsto que se vendan y administren juntas (en el espacio de menos de 24 horas una de otra, de forma consecutiva o simultánea).

15 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen farmacéutico adecuado, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o avance del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, causar el retroceso del trastorno que se está tratando, o potenciar o mejorar el(los) efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.

20 La interrelación de las dosis para animales y seres humanos (basado en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich et al., (1966) Cancer Chemother Rep 50: 219. El área de la superficie corporal se puede determinar aproximadamente a partir de la altura y peso del paciente. Véase, p. ej., Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537. Una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, más preferiblemente de 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg. Las dosis eficaces también variarán, como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, edad y estado de salud general del paciente, uso de excipiente, la posibilidad de uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos tales como uso de otros agentes y el criterio del médico que atiende.

30 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es entre aproximadamente 20% y 100% de la dosis usada normalmente en un régimen de monoterapia que usa solo ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz es entre 70% y 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosis monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de cuyas referencias se incorporan enteramente en su totalidad por referencia.

35 Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos citados anteriormente actúen de forma sinérgica con los compuestos de esta invención. Cuando esto ocurre, permitirá reducir la dosis eficaz del segundo agente terapéutico y/o compuesto de esta invención respecto a la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos del segundo agente terapéutico de un compuesto de esta invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, facilidad de administración o uso mejorada y/o gasto general reducido de la preparación o formulación de compuesto.

#### Métodos de tratamiento

45 Se describe además un método de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad o trastorno o síntoma de los mismos (p. ej., los indicados en la presente memoria), que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de esta invención. Dichas enfermedades son bien conocidas en la técnica y se describen también en la presente memoria.

En un aspecto, el método de tratamiento implica el tratamiento de un trastorno que es mediado por la proteína quinasa, p. ej., c-met, ron.

En otro aspecto, se describe un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

50 En algunas realizaciones, la enfermedad es mediada por las quinasas c-met o ron.

En otra realización, la enfermedad es cáncer o una enfermedad proliferativa.

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



la invención es un compuesto de las fórmulas de la presente memoria para usar en el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos, indicados en la presente memoria.

5 En otros aspectos, los métodos de la presente memoria incluyen los que comprenden además vigilar la respuesta del sujeto a las administraciones de tratamientos. Dicha vigilancia puede incluir la toma de muestra periódica de tejido, fluidos, muestras, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc. del sujeto, como marcadores o indicadores del régimen de tratamiento. En otros métodos, el sujeto se criba previamente o se identifica como que necesita dicho tratamiento mediante la valoración de un marcador o indicador relevante adecuado para dicho tratamiento.

10 En una realización, la descripción proporciona un método de vigilancia del progreso del tratamiento. El método incluye la etapa de determinar un nivel de marcador de diagnóstico (Marcador) (p. ej., cualquier objetivo o tipo de célula indicado en la presente memoria modulado por un compuesto de la presente memoria) o medición de diagnóstico (p. ej., cribado, ensayo) en un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno o síntomas del mismo indicado en la presente memoria, en el que se ha administrado al sujeto una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente memoria suficiente para tratar la enfermedad o síntomas de la misma. El nivel de Marcador  
15 determinado en el método se puede comparar con niveles conocidos del Marcador en controles normales sanos o en otros pacientes afectados para establecer el estado de enfermedad del sujeto. En realizaciones preferidas, un segundo nivel del Marcador en el sujeto se determina en un tiempo de medición posterior a la determinación del primer nivel, y los dos niveles se comparan para vigilar el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En algunas realizaciones preferidas, se determina un nivel previo al tratamiento del Marcador antes de empezar el  
20 tratamiento de acuerdo con esta invención; este nivel previo al tratamiento del Marcador se puede comparar entonces con el nivel del Marcador en el sujeto después de empezar el tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

25 En algunas realizaciones del método, un nivel del Marcador o actividad del Marcador en un sujeto se determina al menos una vez. La comparación de los niveles del Marcador, p. ej., con otra medición de nivel del Marcador obtenida previamente o posteriormente del mismo paciente, otro paciente, o un sujeto normal, puede ser útil para determinar si la terapia de acuerdo con la invención está teniendo el efecto deseado, y permitir así el ajuste de los niveles de dosis según sea adecuado. La determinación de los niveles del Marcador se puede llevar a cabo usando cualquier método de toma de muestra/ensayo de expresión adecuado conocido en la técnica o descrito en la presente memoria. Preferiblemente, primero se retira una muestra de tejido o fluido de un sujeto. Los ejemplos de  
30 muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejido, células de la boca o mejilla, y muestras de cabello que contienen raíces. Otras muestras adecuadas serán conocidas para el experto en la técnica. La determinación de los niveles de proteínas y/o niveles de mRNA (p. ej., niveles del Marcador) en la muestra se puede llevar a cabo usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, que incluye, pero no se limita a inmunoensayo enzimático, ELISA, radiomarcador/técnicas de ensayo, métodos de transferencia/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real, y similares.

35 La presente descripción también proporciona kits para usar para tratar enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos, que incluyen los indicados en la presente memoria. Estos kits comprenden: a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria o una sal del mismo; o un profármaco, o una sal de un profármaco del mismo; o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en donde dicha composición farmacéutica está en un envase; y b) instrucciones que describen un método de uso de la  
40 composición farmacéutica para tratar la enfermedad, trastorno o síntomas de los mismos, que incluyen los indicados en la presente memoria.

45 El envase puede ser cualquier recipiente u otro aparato sellado o sellable que pueda contener dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen frascos, frascos contenedores de cámaras múltiples o divididas, en donde cada división o cámara comprende una sola dosis de dicha composición, un envase de lámina de aluminio dividido en donde cada división comprende una sola dosis de dicha composición, o un dispensador que dispensa una sola dosis de dicha composición. El envase puede tener cualquier configuración o forma convencional conocida en la técnica, el cual esté hecho de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, un frasco o  
50 bote de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para contener una "recarga" de comprimidos para colocarlos en un envase diferente) o un envase blíster con dosis individuales para presionar hacia fuera del envase de acuerdo con una pauta posológica terapéutica. El envase usado puede depender de la forma farmacéutica exacta implicada, por ejemplo, no se usaría en general una caja de cartón convencional para contener una suspensión líquida. Es factible que se pueda usar más de un recipiente juntos en un solo envase para comercializar una forma farmacéutica individual. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco, el cual a su vez está contenido en una caja. Preferiblemente, el envase es un envase blíster.

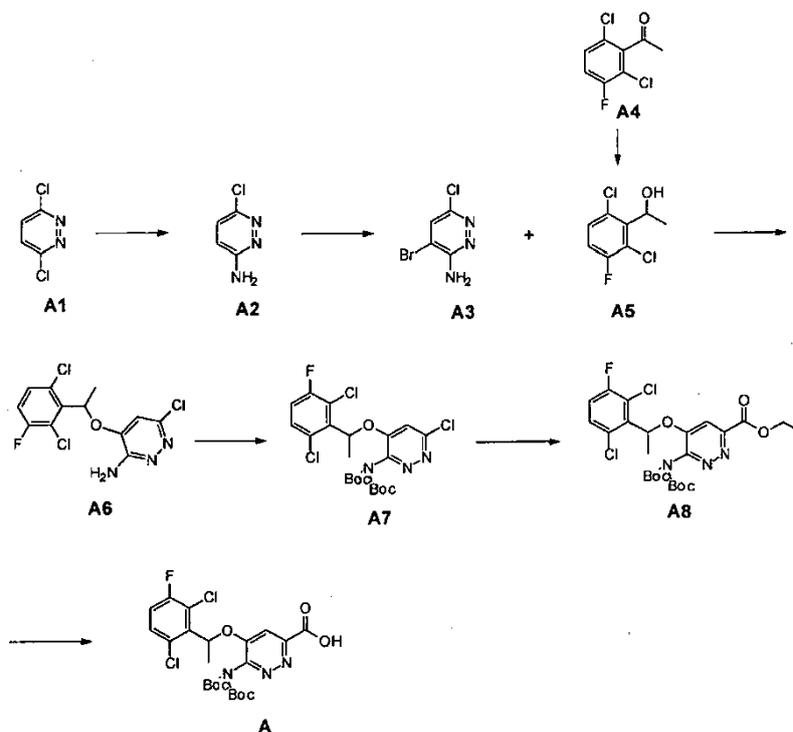
55 El kit puede comprender además información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto. Dichos recordatorios incluyen números impresos en cada cámara o división que contiene una dosis que corresponde con los días del régimen en que deben ingerirse dichos comprimidos o cápsulas así especificados, o los días de la semana impresos en cada cámara o división, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información.

60 Los compuestos indicados en la presente memoria se pueden valorar por su actividad biológica usando protocolos conocidos en la técnica, que incluyen por ejemplo, los indicados en la presente memoria. Algunos de los

compuestos de la presente memoria demuestran atributos inesperadamente superiores (p. ej., inhibición de P450, Met, Ron, etc.; propiedades farmacéuticas, etc.) haciéndolos candidatos superiores como potenciales agentes terapéuticos.

### Ejemplos

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



10 Etapa 1: Una suspensión de **A1** (400 g, 2,68 mol) en hidróxido amónico al 25% (3 l) se calentó a 130°C durante 12 h en un tubo sellado. Después el tubo se enfrió a 0°C, la mezcla se filtró. El sólido resultante se lavó con agua varias veces y se secó a vacío para proporcionar **A2** (284 g, 82%).

15 Etapa 2: A una solución de **A2** (284 g, 2,19 mol) en metanol (3,5 l) se añadió NaHCO<sub>3</sub> (368,4 g, 4,38 mol) a temperatura ambiente, seguido de bromo (350 g, 2,19 mol) gota a gota. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 20 h, después se filtró y se lavó con metanol varias veces. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en agua (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 l x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato sódico ac. al 10% (2 l), solución sat. ac. de bicarbonato sódico (2 l) y salmuera (2 l), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=2:1) para proporcionar **A3** (159,8 g, 35%).

20 Etapa 3: A una solución de **A4** (150 g, 0,72 mol) en metanol (800 ml) enfriada a 0°C, se añadió NaBH<sub>4</sub> (66 g, 1,74 mol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 h y se evaporó. Se añadió agua (1 l) al residuo a 0°C, seguido de HCl 3 N hasta pH = 6. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1 l x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar **A5** (148,6 g, 98%).

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

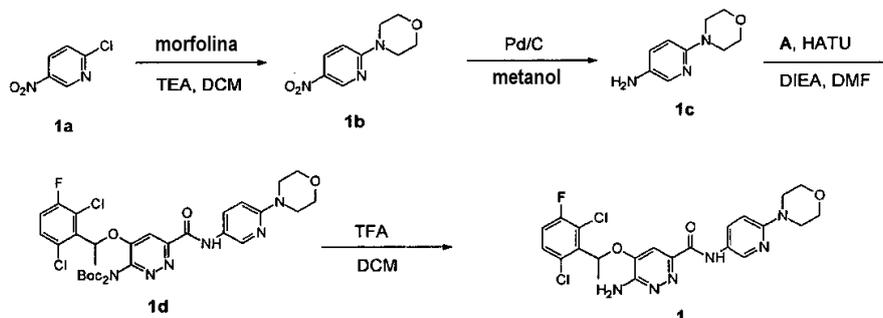
30 Etapa 5: A una solución de **A6** (97 g, 0,288 mol) en DMF (1 l) se añadió Boc<sub>2</sub>O (113 g, 0,519 mol) y DMAP (7 g, 58 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=10:1) para dar **A7** (136 g, 88%).

Etapa 6: Se añadió acetato sódico (41 g, 0,50 mol) a una disolución de **A7** (136 g, 0,25 mol) en etanol/DMF [(5:1) (1200 ml)]. La mezcla se desgasificó, después se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18,63 g, 22,5 mmol). La mezcla

resultante se calentó en atmósfera de CO a 90°C durante 1,5 h, después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=1:4) para dar **A8** (141 g, 97%).

5 Etapa 7: A la solución de **A8** (141 g, 0,246 mol) en THF (650 ml) se añadió LiOH ac. 1 N (390 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante el fin de semana, después se acidificó mediante HCl 2 N a pH=5, se extrajo con acetato de etilo (300 mlx5). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar **A** (134 g, 99%).

Ejemplo 1: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-6-morfolin-4-il-piridin-3-il carboxamida (1)



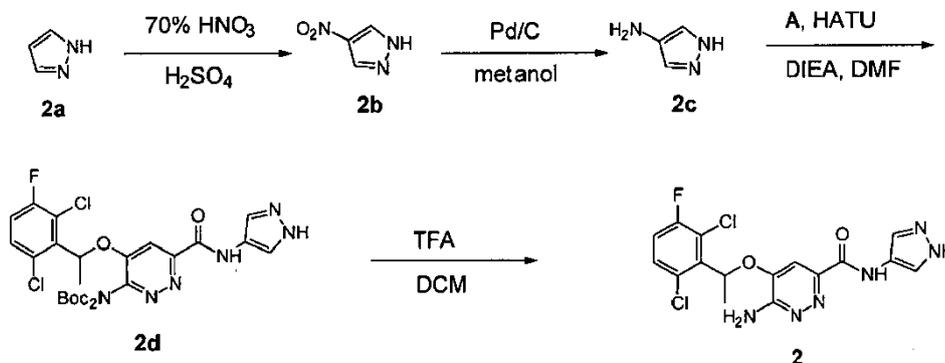
10 Etapa 1: Una mezcla de **1a** (5,0 g, 29,3 mmol), morfolina (12,8 g, 146,6 mmol) y TEA (10 ml) en DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se separaron dos capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar **1b** (6,38 g, 98%) en forma de un sólido amarillo.

15 Etapa 2: La mezcla de **1b** (300 mg, 1,36 mmol) y Pd/C (10%, 300 mg) en metanol se hidrogenó en condiciones atmosféricas a t.a. durante 2,5 h, se filtró y se concentró para dar **1c** (258 mg, 100%).

Etapa 3: A una solución de **A** (200 mg, 0,37 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HATU (209 mg, 0,55 mmol), seguido de DIEA (95 mg, 0,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min, se añadió **1c** (105 mg, 0,55 mmol). Después de agitar a t.a. durante 1,5 h, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=1:2) para dar **1d** (185 mg, 71%).

20 Etapa 4: A una solución de **1d** (185 mg, 0,26 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml), la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h, se evaporó y se hizo básica con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. hasta pH=9, se extrajo con DCM (5 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:metanol=1:2) y se trituró con metanol para dar **1** (54 mg, 40,7%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=9,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,23-6,26 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,81-3,84 (m, 4H), 3,44-3,48 (m, 4H), 1,89 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 507,0

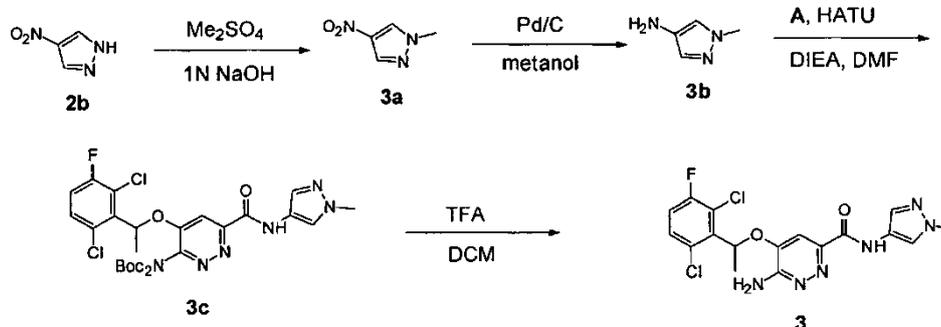
25 Ejemplo 2: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-pirazol-4-ilcarboxamida 2 - este compuesto no es parte de la invención



30 Etapa 1: Se añadió **2a** (5,0 g, 73,5 mmol) en porciones a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (35 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40°C, después se añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> al 70% (5,06 ml, 80,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 55°C. Después la mezcla se calentó a 55°C durante 5 h y se enfrió a 0°C. La mezcla se neutralizó con NaOH al 50% y la suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo. El precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se cristalizó en etanol para dar **2b** (7,1 g, 85,5%)

Etapla 2: El procedimiento de **2b** a **2** era similar al de **1b** a **1**, para proporcionar **2** (6,9 mg, el rendimiento de **A** a **2** es 2,6%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ=7,87 (d, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,25-6,32 (m, 1H), 1,88 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 411,0.

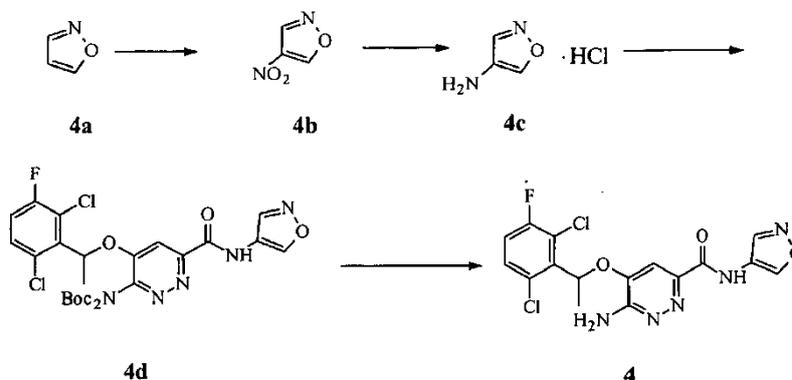
Ejemplo 3: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metilpirazol-4-il)carboxamida **3**



5  
Etapla 1: Se añadió lentamente sulfato de dimetilo (3,33 g, 26,4 mmol) a una solución agitada de **2b** (1,0 g, 8,85 mmol) en NaOH 1 N (10 ml) que se había calentado a 30°C. Después de agitar a t.a. durante 3,5 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4), se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con gasolina para dar **3a** (0,98 g, 87%) en forma de un sólido blanco.

10  
Etapla 2: El procedimiento de **3a** a **3** era similar al de **1b** a **1** para proporcionar **3** obtenido (133 mg, el rendimiento de **A** a **3** es 42,7%), <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,15-6,22 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,81 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 424,9.

15  
Ejemplo 4: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-isoxazol-4-ilcarboxamida **4** - este compuesto no es parte de la invención

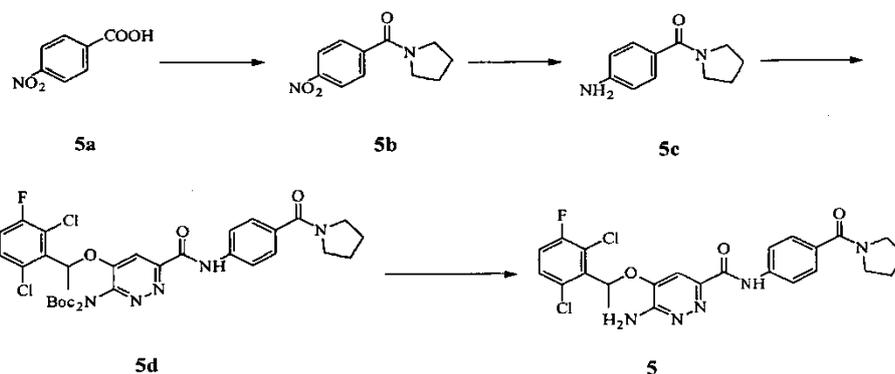


20  
Etapla 1: A la solución de **4a** (1 g, 14,5 mmol) en anhídrido trifluoroacético (7 ml, 50,7 mmol) se añadió nitrato amónico (1,8 g, 22,5 mmol) en porciones de 0,3 g cada una, manteniendo la temperatura de la reacción entre 25-30°C. Después de completarse la adición, la mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM (15 ml x 4). El extracto se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo verde. El aceite se trituró con hexano (enfriado a 5°C) para proporcionar un sólido que se filtró para proporcionar **4b** (0,72 g, 44%).

25  
Etapla 2: A una solución de **4b** (200 mg, 1,75 mmol) en HCl con. (9 ml) se añadió SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (1,98 g, 8,77 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h, después se ajustó mediante Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. hasta pH=8~9 y se filtró. La fase de agua se extrajo con EA (30x4) y los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. Se añadieron 50 ml de solución de HCl/Et<sub>2</sub>O al filtrado y se agitó durante 30 min, después se evaporó hasta sequedad para dar **4c** (125 mg, 59%).

30  
Etapla 3: La síntesis de **4c** a **4** era similar a la de **1c** y **1** para proporcionar **4** (99 mg, 44%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO): δ=11,13 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,15-6,21 (m, 1H), 1,80 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 411,9.

Ejemplo 5: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(pirrolidinilcarbonyl)fenil]carboxamida **5**

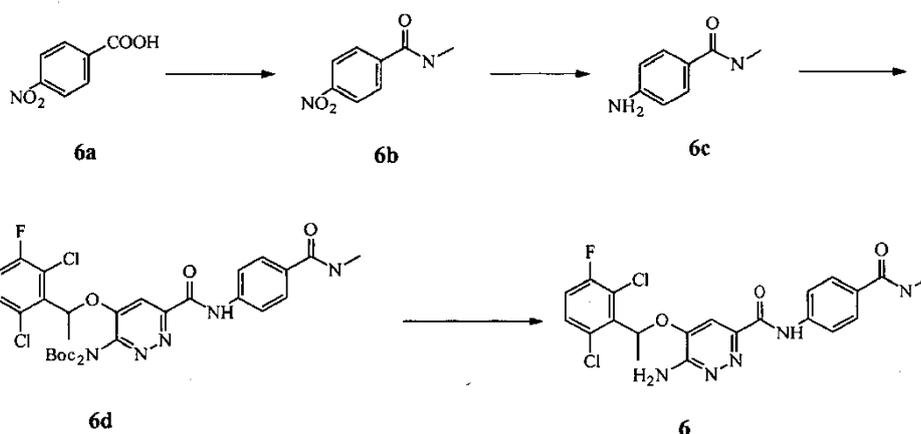


Etapa 1: A una solución de **5a** (500 mg, 3 mmol), HATU (1,71 g, 4,5 mmol) y DIEA (1,16 g, 9 mmol) en DMF se añadió pirrolidina (320 mg, 4,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. Después de evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:MeOH=4:1) para dar **5b** (0,52 g, 79%).

- 5 Etapa 2: A una solución de **5b** (370 mg) en MeOH se añadió Pd/C al 10% (200 mg). La mezcla se hidrogenó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar **5c** (276 mg, 86,5%).

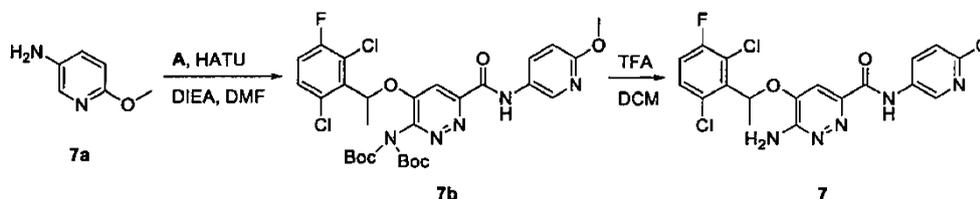
Etapa 3: La síntesis de **5c** a **5** era similar a la de **1c** a **1** para proporcionar **5** (54,5 mg, 29%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO):  $\delta$ =10,69 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56-7,61(m, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,98(s, 2H), 6,19-6,21 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 4H), 1,80-1,87 (m, 7H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 518,2.

- 10 Ejemplo 6: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il} -N-[4-(N-metilcarbamoil)fenil]carboxamida 6



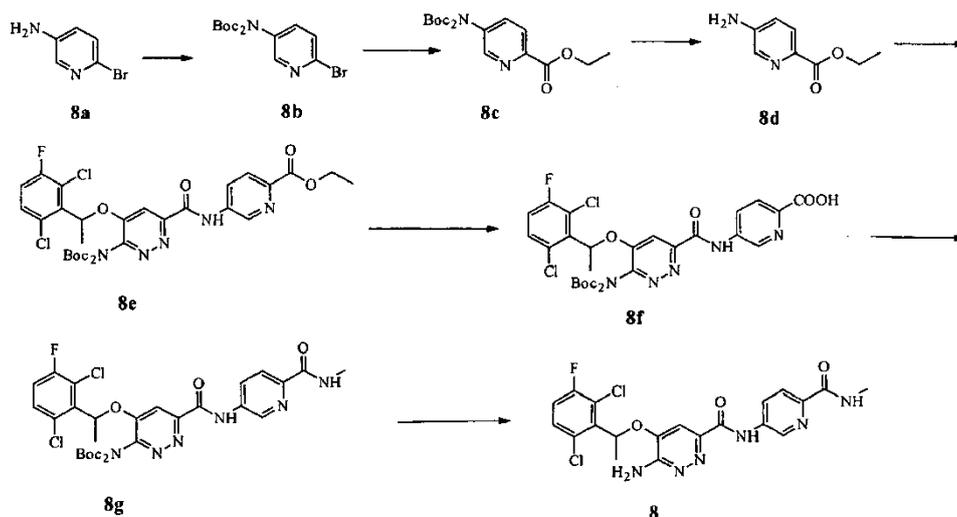
La síntesis de **6a** a **6** era similar a la de **5a** a **5** para proporcionar **6** (53 mg, 44%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO):  $\delta$ =10,69 (s, 1H), 8,35-8,39 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99(s, 2H), 6,16-6,22 (m, 1H), 2,76 (d, 3H), 1,81 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 478,0.

- 15 Ejemplo 7: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-metoxi(3-piridil))carboxamida 7



La síntesis de **7a** to **7** era similar a la de **1c** a **1** para proporcionar **7** (75 mg, 33%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ =10,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08-8,13 (dd, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,16-6,22 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,81 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:452,0

- 20 Ejemplo 8: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[6-(N-metilcarbamoil)(3-piridil)]carboxamida 8



Etapa 1: A una solución de **8a** (1,13 g, 6,5 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2,8 g, 12,8 mmol) en DMF (30 ml) se añadió DMAP (159 mg, 1,3 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=1:10) para dar **8b** (1,05 g, 43%).

- 5 Etapa 2: Se añadió acetato de sodio (373 mg, 4,55 mol) a una solución de **8b** (849 mg, 2,276 mol) en etanol/DMF [(5:1) (84 ml)]. La mezcla se desgasificó, después se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (186 mg, 0,228 mmol). La mezcla resultante se calentó en atmósfera de CO a  $90^\circ\text{C}$  durante 1,5 h, después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=10:1) para dar **8c** (0,7 g, 84%).

- 10 Etapa 3: A una solución de **8c** (350 mg, 0,956 mmol) en 5 ml de DCM se añadió TFA (1,1 ml, 14,34 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y después se evaporó hasta sequedad para dar **8d**.

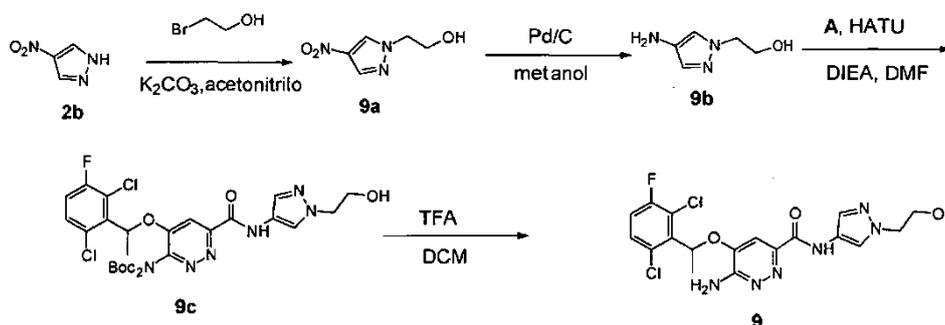
Etapa 4: La síntesis de **8d** a **8e** era similar a la de **A** a **5d** para proporcionar **8e** (390 mg, 70,3%).

Etapa 5: A una solución de **8e** (390 mg, 0,562 mmol) en 4 ml de THF se añadió 2 ml de LiOH ac. 1 N. La mezcla se agitó durante 3 h a t.a. y después se evaporó la mayor parte del disolvente. El residuo se acidificó a  $\text{pH}=3\sim 4$  y se extrajo con DCM (20 ml $\times$ 3), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó para dar **8f** (330 mg, 88,2%).

- 15 Etapa 6: La síntesis de **8f** a **8g** era similar a la de **A** a **5d** para proporcionar **8g** (147 mg, 80,3%).

Etapa 7: La síntesis de **8g** a **8** era similar a la de **1d** a **1** para proporcionar **8** (18,5 mg, 18%).  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=11,04$  (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,63-8,67 (m, 1H), 8,46-8,49 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,06 (s, 3H), 6,18-6,22 (m, 1H), 2,77-2,81 (d, 3H), 1,82 (d, 3H). LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :479,0.

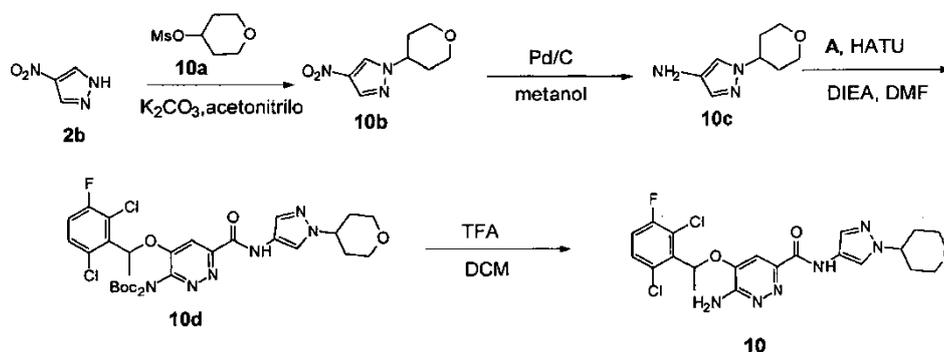
Ejemplo 9: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-hidroxi)etil]pirazol-4-il]carboxamida **9**



- 20 Etapa 1: Una solución de **2b** (0,8 g, 7,08 mmol), 2-bromoetan-1-ol (0,97 g, 7,76 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,46 g, 10,56 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 6 h, después se evaporó el disolvente y se añadió al residuo agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml $\times$ 3), se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar **9a** (1,05 g, 94%) en forma de un sólido blanco.

- 25 Etapa 2: El procedimiento de **9a** a **9** era similar al de **1b** a **1** para proporcionar **9** (230 mg, el rendimiento de **A** a **9** es 69%).  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta=10,77$  (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,17-6,20 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,66-3,72 (m, 2H), 1,81 (d, 3H). LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :454,9.

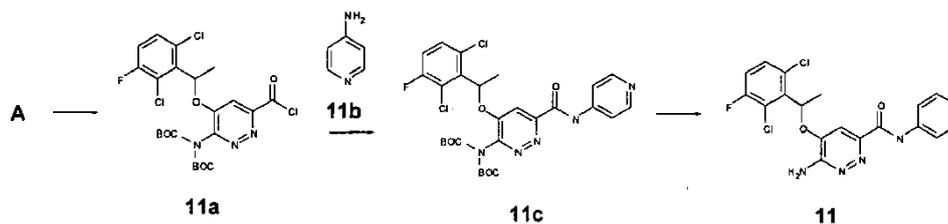
Ejemplo 10: N-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)pirazol-4-il)(6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il)carboxamida 10



5 Etapa 1: A una solución de **2b** (1,0 g, 8,85 mmol) en DMF (30 ml) se añadió NaH (60%, 0,71 g, 10,6 mmol) a 0°C, y se agitó a esa temperatura durante 1 h, después se añadió **10a** (2,23 g, 12,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C a lo largo del fin de semana, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar **10b** (0,822 g, 55,5%).

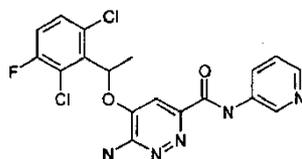
10 Etapa 2: El procedimiento de **10a** a **10** era similar al de **1b** a **1** para proporcionar **10** (18,5 mg, el rendimiento de **A** a **10** es 7,5%). 1H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=9,64 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,23-6,26 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,28-4,34 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 4H), 1,88 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 495,0.

Ejemplo 11: Piridin-4-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico



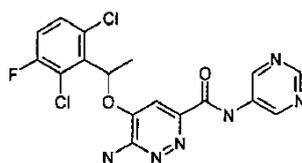
15 A una mezcla de **A** (50 mg, 0,092 mmol) y TEA (19 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (23 mg, 0,18 mmol) gota a gota a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió a la mezcla de **11b** (17 mg, 0,18 mmol) y TEA (46 mg, 0,46 mmol) en DCM (4 ml) gota a gota a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a t.a. a lo largo del fin de semana, después se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM (3 ml) y TFA (1 ml), se agitó a t.a. durante 2 horas y se evaporó. El residuo resultante se hizo básico mediante Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. hasta pH=8, y se extrajo con acetato de etilo (10 ml×5). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-TLC para dar el compuesto del título (5,1 mg, 13%). %). 1H-RMN (300MHz, CDC13): δ=9,94 (s, 1H), 8,52-8,54 (d, 2H), 7,62-7,64 (dd, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,24-6,27 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 1,89-1,92 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 422,0.

Ejemplo 12: Piridin-3-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxil]-piridazina-3-carboxílico



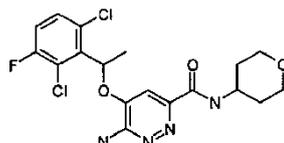
25 La síntesis era similar a la del ejemplo 11 (36 mg, 32% para la etapa de acoplamiento final). 1H-RMN (300MHz, CDC13): δ=9,85 (s, 1H), 8,79-8,80 (d, 1H), 8,36-8,38 (dd, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,7-7,13(c, 1H), 6,23-6,29 (c, 1H), 5,41 (s, 2H), 1,89-1,91 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 422,0.

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



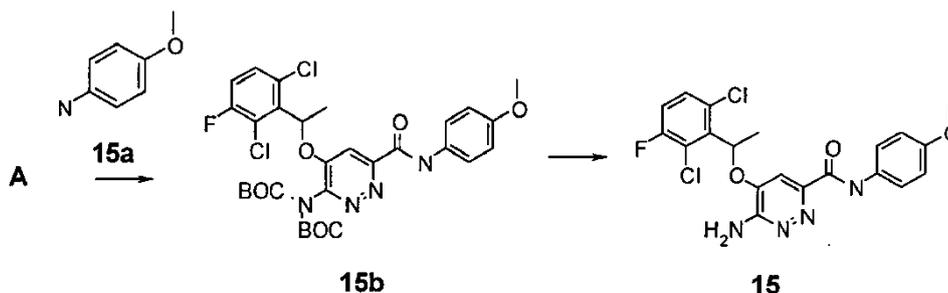
La síntesis era similar a la del ejemplo 11.  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=9,86$  (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,08-7,14 (c, 1H), 6,22-6,27(c, 1H), 5,47(s, 2H), 1,89-1,92 (d, 1H). LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 423,0.

- 5 Ejemplo 14: (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico - este compuesto no es parte de la invención



La síntesis era similar a la del ejemplo 11 (1,0 mg, 13% para la etapa final).  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7,30$ -7,35 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,13-6,19 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,48-3,78 (m, 2H), 1,83-1,85 (d, 3H), 1,60-1,60 (m, 6H). LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 429,1.

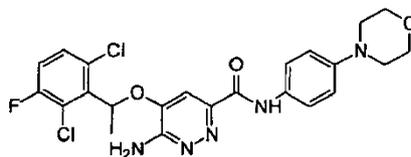
- 10 Ejemplo 15: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-metoxifenil)carboxamida



15 Etapa 1: La mezcla de **A** (300 mg, 0,55 mmol), HATU (313 mg, 0,82 mmol) y DIEA (142 mg, 1,10 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadió **15a** (74 mg, 0,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=1:4) para proporcionar **15b** (196 mg, 55%).

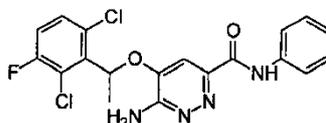
- 20 Etapa 2: Se disolvió **15b** (196 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y TFA (1,5 ml), se agitó a t.a. durante 2 horas y se evaporó. El residuo se ajustó mediante  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. a pH=8 y se extrajo con acetato de etilo (10 ml $\times$ 5). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se trituró con metanol y se filtró para dar **15** (114 mg, 84%).  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,88$  (d, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,21-6,29 (m, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 9,69 (s, 1H). LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :450,9.

- Ejemplo 16: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-morfolin-4-ilfenil)carboxamida



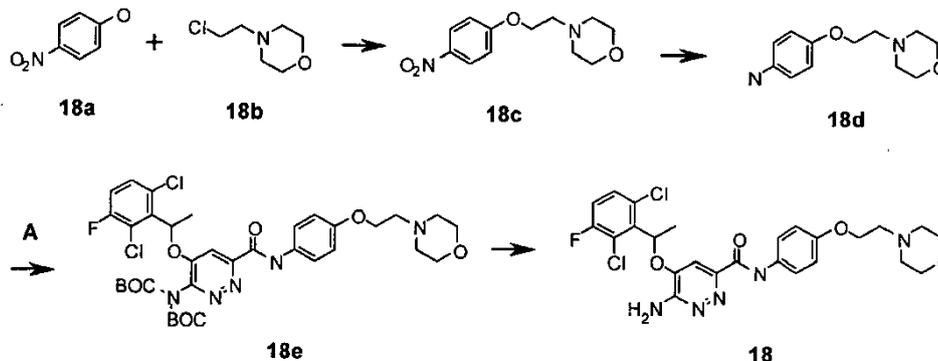
- 25 La síntesis era similar a la del ejemplo **15** (95 mg, 51% para la etapa final).  $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=1,88$  (d, 3H), 3,12 (t, 4H), 3,86 (t, 4H), 5,33 (s, 2H), 6,24-6,26 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 9,68 (s, 1H). LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :505,9.

- Ejemplo 17: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-benzamida



La síntesis era similar a la del ejemplo **15** (50 mg, 32% para la etapa final). 1H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,90 (d, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,23-6,29 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 9,79 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:420,9.

Ejemplo 18: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]carboxamida



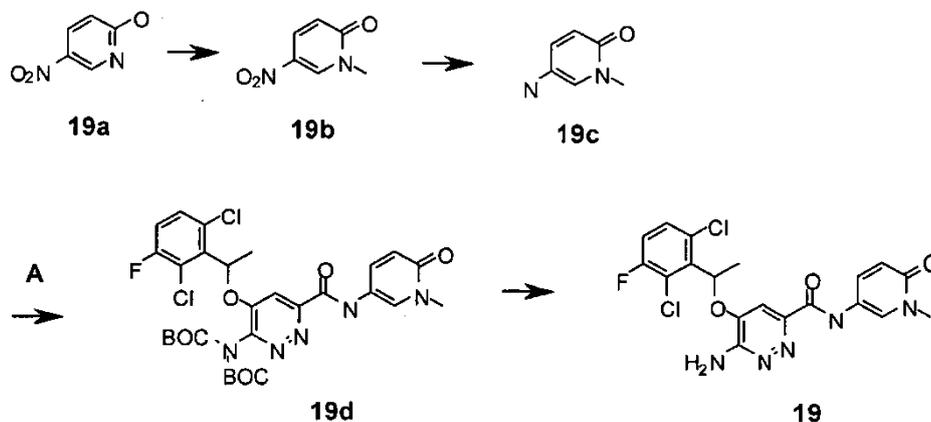
5

Etapa 1: Una mezcla de **18a** (3,04 g, 22 mmol), **18b** (3,72 g, 20 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,07 g, 60 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (80 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2,5 h. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=1:2) para proporcionar **18c** (4,58 g, 91%).

10 Etapa 2: A una solución de **18c** (160 mg, 0,63 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C al 10% (140 mg). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante la noche. El Pd/C se separó por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar **18d** bruto (135 mg, 96%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: El procedimiento de **18d** a **18** era similar al del ejemplo **15** (131 mg, 44% a partir de A). 1H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,89 (d, 3H), 2,57 (t, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,73 (t, 4H), 4,10 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,22-6,28 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 9,69 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:550,0.

15 Ejemplo 19: 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida

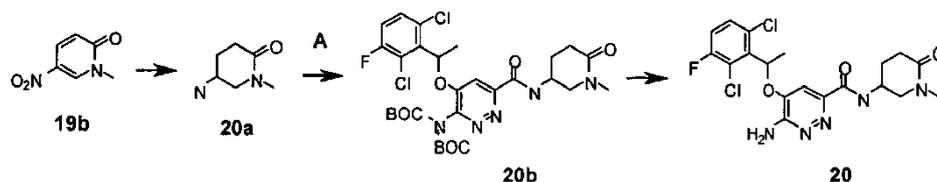


20 Etapa 1: A una solución de **19a** (1,0 g, 7,14 mmol) en DMF (30 ml) se añadió NaH (0,34 g, 8,57 mmol). La suspensión se agitó a 0°C durante 0,5 h y se añadió CH<sub>3</sub>I (1,1 g, 7,86 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar a t.a. durante 1 h y se evaporó. Al residuo se añadió NaHCO<sub>3</sub> sat. (5 ml) y agua (5 ml). La suspensión se extrajo con DCM (15 ml) dos veces. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=1:20) para proporcionar **19b** (693 mg, 63%).

25 Etapa 2: Se añadieron hierro en polvo reductor (129 mg, 2,30 mmol) y HCl 2 N (0,07 ml) a una solución agitada de **19b** (113 mg, 0,33 mmol) en etanol (3 ml) a 0°C. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h y se filtró. El sólido marrón se lavó con etanol varias veces. Las fases de etanol combinadas se evaporaron y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1,5 N (20 ml). La mezcla bifásica se separó y la fase de agua se volvió a extraer con acetato de etilo (15 ml×3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar **19c** (205 mg, aproximadamente 100%).

30 Etapa 3: El procedimiento de **19c** a **19** era similar al del ejemplo **15** (70 mg, 42% a partir de A). 1H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,89 (d, 3H), 3,57 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,21-6,27 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,26-7,37 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 9,40 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:451,9.

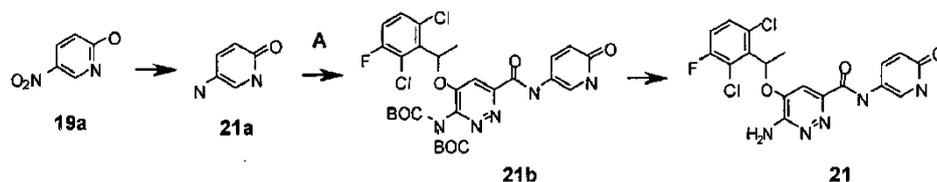
Ejemplo 20: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metil-6-oxo(3-piperidil))carboxamida - este compuesto no es parte de la invención



5 Etapa 1: El procedimiento de **19b** a **20a** era similar al de **18c** a **18d** el cual proporcionaba **20a** (92 mg, 91% a partir de).

Etapa 2: El procedimiento de **20a** a **20** era similar al del ejemplo **15** (131 mg, 21% a partir de **A**). 1H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,88 (d, 3H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,47-2,54 (m, 2H), 2,92 (d, 3H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,95 (d, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:457,1.

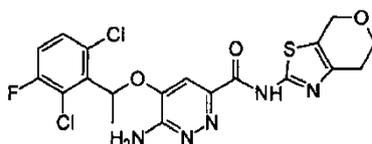
10 Ejemplo 21: 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il))carboxamida



Etapa 1: El procedimiento de **19a** a **21a** era similar al de **19b** a **19c** el cual proporcionaba **21a** que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

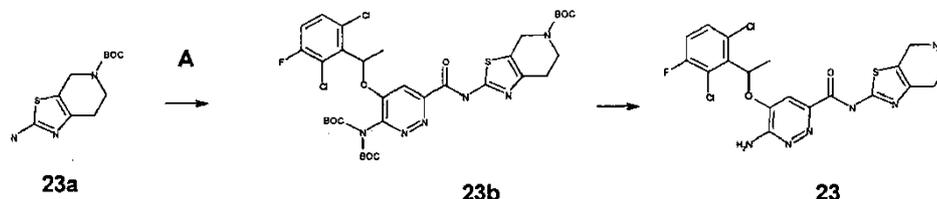
15 Etapa 2: El procedimiento de **21a** a **21** era similar al del ejemplo **15** (6,8 mg, 4,2% a partir de **39c**). 1H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1,82 (d, 3H), 6,14-6,21 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,41 (s a, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:437,9.

Ejemplo 22: Síntesis de 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]1,3-tiazol-2-il)carboxamida



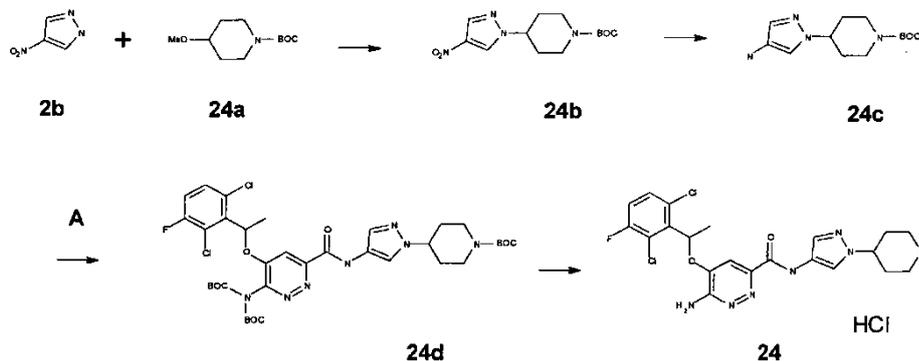
20 La síntesis era similar a la del ejemplo **15** (126 mg, 36% para la etapa final). 1H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1,83 (d, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 6,98-7,12 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 11,69 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:484,1.

Ejemplo 23: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carboxamida



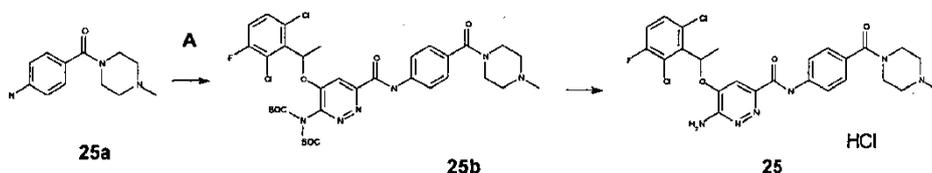
25 La síntesis era similar a la del ejemplo **15** (102 mg, 42% para la etapa final). 1H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1,82 (d, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,07 (s a, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:482,9.

Ejemplo 24: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-(4-piperidil)pirazol-4-il)carboxamida



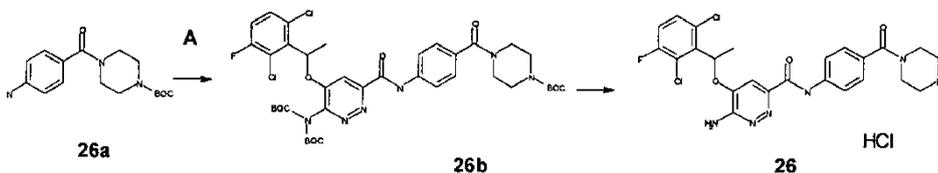
5 La síntesis era similar a la del ejemplo 10 (6,8 mg). 1H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1,87 (d, 3H), 2,14-2,19 (m, 4H), 2,99-3,06 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 2H), 4,42-4,50 (m, 1H), 6,28-6,34 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 9,16-9,18 (m, 1H), 9,39-9,42 (m, 1H), 10,93 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:494,0

Ejemplo 25: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-[(4-metilpiperazinil)carbonil]fenil]carboxamida



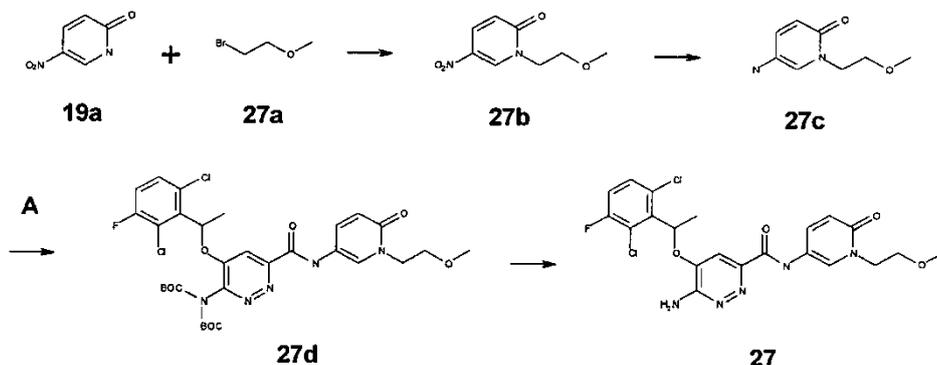
10 La síntesis era similar a la del ejemplo 15 (102 mg, 42% para la etapa final). 1H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=1,84 (d, 3H), 2,78 (d, 3H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 4H), 3,77-3,96 (m, 2H), 6,20-6,27 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,42-7,63 (m, 5H), 7,94 (d, 2H), 10,59 (s a, 1H), 10,75 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:547,1.

Ejemplo 26: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(piperazinilcarbonil)fenil]carboxamida



15 La síntesis era similar a la del ejemplo 15 (139 mg, 70% a partir de A). 1H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=0,85-0,86 (m, 1H), 1,90 (d, 3H), 2,88 (m, 4H), 3,56 (s a, 4H), 5,40 (s, 2H), 6,22-6,29 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H), 9,89 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:533,0.

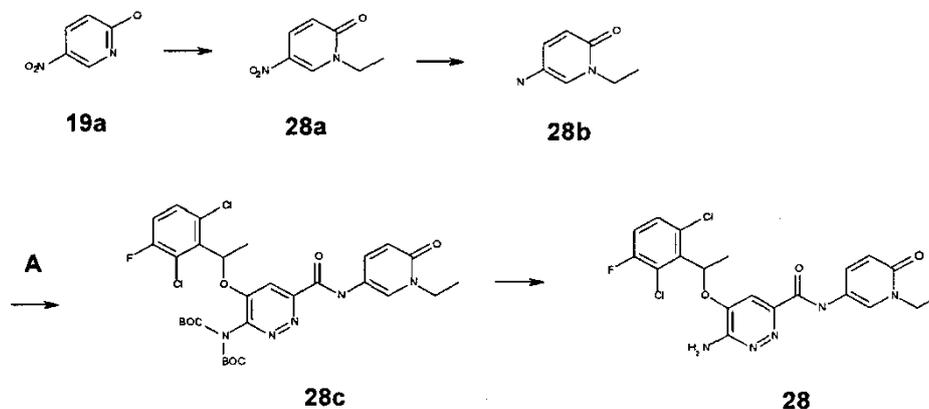
Ejemplo 27: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]carboxamida



20

La síntesis era similar a la del ejemplo **19** (157 mg, 56% a partir de **A**). 1H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,89 (d, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,23-6,27 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 8,13 (d, 1H), 9,39 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>:496,0.

5 Ejemplo 28: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi] piridazin-3-il}-N-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida.



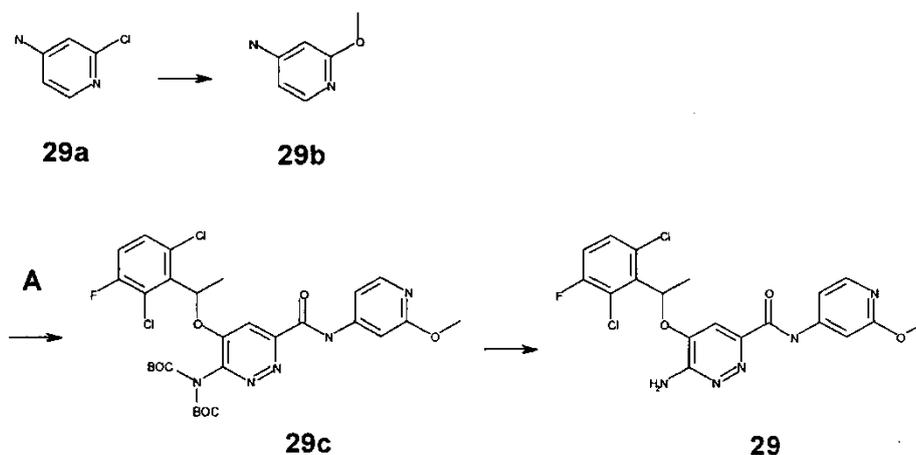
10 Etapa 1: Se añade hidruro sódico (0,63 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 15,8 mmol) a una solución del compuesto **19a** (2 g, 14,4 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Se añade yoduro de etilo (2,2 g, 14,4 mmol) a la mezcla de reacción y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar el compuesto **28a** (2 g, 60%).

Etapa 2: Una mezcla de compuesto **28a** (5 g, 29,7 mmol), Fe (6,7 g, 119 mmol) en AcOH (5 ml), agua (50 ml) y MeOH (50 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 30 min. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **28b** (2,5 g, 60%).

15 Etapa 3: A una solución del compuesto **28b** (1 g, 7,25 mmol) en DMF (30 ml) se añadió HATU (4,13 g, 10,87 mmol) y compuesto **A** (20 mg, 163 mmol), DIEA (3,8 ml, 21,74 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH=10:1) para dar el compuesto **28c** (3,2 g, 66%).

20 Etapa 4: A la solución del compuesto **28c** (2 g, 3 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar **28** (700 mg, 50%), 1H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,04(s, 1H), 8,23-8,24 (d, 1H), 7,69-7,73 (dd, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50(t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,33-6,37 (d, 1H), 6,15-6,18 (c, 1H), 3,85-3,92 (c, 2H), 1,80-1,82 (d, 3H), 1,17-1,22 (t, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 467,0.

25 Ejemplo 29: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(2-metoxi(4-piridil))carboxamida.



Etapa 1: Se disolvió 4-amino-2-cloropiridina (15 g, 117 mmol, 1,0 equiv) en 100 ml de THF. Se añadió una solución de metóxido sódico en metanol (1,0 M, 234 ml, 234 mmol, 2,0 equiv) y la solución resultante se calentó a reflujo en un tubo sellado durante 16 horas a 140°C. La mezcla de reacción se vertió en 500 ml de una solución de bicarbonato

sódico saturada con agitación rápida. Se añadieron 500 ml de acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se decantó y se concentró a vacío. La cromatografía en SiO<sub>2</sub> (acetato de etilo en hexanos al 30%) proporcionó **29b** en forma de un sólido amarillo (2,1 g, 14%).

5 Etapa 2 - 3: La siguiente síntesis era similar al de ejemplo **28** (700 mg, 67% para la etapa final). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10,83(s, 1H), 8,00-8,02 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,35-7,36(d, 1H), 7,02(m, 3H), 6,19-6,21 (c, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,80-1,83 (d, 3H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 453,0.

Ejemplo 30: Datos biológicos

Ensayos bioquímicos para c-Met y ALK

10 Ensayos de quinasa: Los ensayos se llevaron a cabo como se describe en Fabian et al. (2005) *Nature Biotechnology*, vol. 23, p.329 y en Karaman et al. (2008) *Nature Biotechnology*, vol. 26, p.127.

15 Para la mayoría de los ensayos, cepas de fago T7 marcado con quinasa se cultivaron en paralelo en bloques de 24 pocillos en un hospedante *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se cultivaron *E. coli* hasta fase logarítmica y se infectaron con el fago T7 a partir de un cultivo madre congelado (multiplicidad de infección ~0,1) y se incubaron con agitación a 32°C hasta lisis (~90 minutos). Los lisados se centrifugaron (6.000 x g) y se filtraron (0,2 mm) para separar los residuos celulares. Las quinastas que quedaban se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección por qPCR. Perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina se trataron con ligandos moléculas pequeñas biotiniladas durante 30 min a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para ensayos de quinastas. Las perlas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1%, Tween 20 al 0,05%, DTT 1 mM) para separar el ligando no unido y reducir la unión de fago no específica. Las reacciones de unión se agruparon combinando las quinastas, perlas de afinidad con ligandos y los compuestos de ensayo en 1 x tampón de unión (SeaBlock al 20%, 0,17x PBS, Tween 20 al 0,05%, DTT 6 mM). Los compuestos de ensayo se prepararon como 40x soluciones madre en DMSO al 100% y se diluyeron directamente en el ensayo. Todas las reacciones se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos de polipropileno en un volumen final de 0,04 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (1x PBS, Tween 20 al 0,05%). Después las perlas se volvieron a suspender en tampón de elución (1x PBS, Tween 20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 mM) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de quinasa en los eluatos se midió por qPCR.

25 La mayoría de los compuestos proporcionaron valores de CI<sub>50</sub> <100 nM en el ensayo de MET y algunos compuestos proporcionaron valores de CI<sub>50</sub> <100 nM en el ensayo de ALK.

30 Ensayo bioquímico de Ron

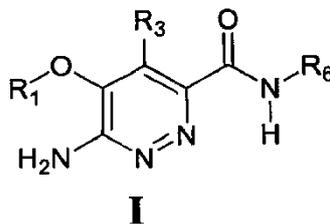
35 Se ensayó en los compuestos la actividad bioquímica esencialmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubaba Ron (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKSRGDYMTMQIG 250 µM, acetato-Mg 10 mM y [γ-<sup>33</sup>P-ATP] (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene por la adición de 5 µl de solución de ácidos fosfórico al 3%. Después 10 µl de la reacción se aplican en manchas sobre P30 filtermat y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secado y recuento de centelleo.

Ensayo de fosforilación del receptor c-Met

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

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I:



o una sal, hidrato o solvato del mismo; en donde:

5  $R_1$  es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4  $Z^1$  independientes;

$R_3$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilamino;

$R_6$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido, o heterociclilo parcialmente insaturado, en donde  $R_6$  está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos, independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo,  $-C(O)NR_7R_8$ , y  $Z^1$ ; cada uno de los cuales puede estar además opcionalmente sustituido;

10  $R_7$  y  $R_8$  se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o  $R_7$  y  $R_8$  junto con nitrógeno forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

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

2. La composición de la reivindicación 1, en donde  $R_6$  es arilo o heteroarilo, en donde  $R_6$  está sustituido con alquilo, alcoxi, o  $-C(O)NR_7R_8$ .

3. La composición de la reivindicación 1, en donde  $R_6$  es arilo sustituido con  $-C(O)NR_7R_8$ ; o

25 en donde  $R_6$  es heteroarilo sustituido con alcoxi o  $-C(O)NR_7R_8$ ; o

en donde  $R_6$  es heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; o

en donde  $R_6$  es heterociclilo parcialmente insaturado sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  o alcoxialquilo  $C_1-C_4$ ; o

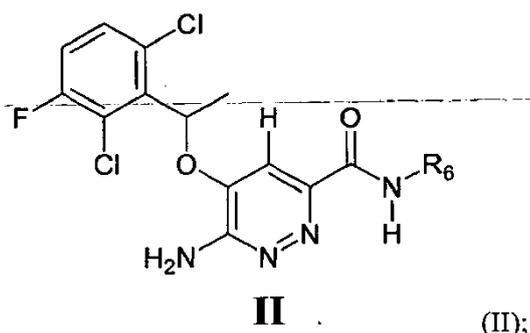
en donde  $R_6$  es heteroarilo sustituido con  $-C(O)NR_7R_8$ .

30 4. La composición de la reivindicación 1, en donde  $R_1$  es arilalquilo opcionalmente sustituido con 1-4  $Z^1$  independientes.

5. La composición de la reivindicación 4, en donde cada  $Z^1$  es independientemente halógeno.

6. La composición de la reivindicación 1, en donde  $R_3$  es H.

7. La composición de la reivindicación 1, de fórmula II:



o una sal, hidrato o solvato del mismo; en donde:

$R_6$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido, o heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, en donde  $R_6$  está opcionalmente sustituido con alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo, o  $-C(O)NR_7R_8$ ; y

$R_7$  y  $R_8$  se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o  $R_7$  y  $R_8$  junto con nitrógeno forman un heterociclilo o heteroarilo

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes:

- 10 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-6-morfolin-4-il-piridin-3-il-carboxamida (**1**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metilpirazol-4-il)carboxamida (**3**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]carboxamida (**5**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(N-metilcarbamoil)fenil]carboxamida (**6**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-metoxi(3-piridil)carboxamida (**7**);
- 15 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[6-(N-metilcarbamoil)(3-piridil)carboxamida (**8**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]carboxamida (**9**);  
 N-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)pirazol-4-il){6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}carboxamida (**10**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-metoxifenil)carboxamida (**15**);
- 20 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-morfolin-4-ilfenil)carboxamida (**16**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxi]piridazin-3-il}-N-benzamida (**17**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]carboxamida (**18**);  
 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida (**19**);  
 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carboxamida (**21**);
- 25 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]1,3-tiazol-2-il)carboxamida (**22**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carboxamida (**23**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-(4-piperidil)pirazol-4-il)carboxamida (**24**);
- 30 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-[(4-metilpiperazinil)carbonil]fenil]carboxamida (**25**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(piperazinilcarbonil)fenil]carboxamida (**26**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]carboxamida (**27**);  
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida (**28**); y

{6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(2-metoxi(4-piridil))carboxamida (**29**);  
o una sal, hidrato o solvato del mismo.