

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 888**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2007** **PCT/US2007/016068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2008** **WO08008539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2007** **E 07810473 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2081931**

54 Título: **Derivados de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina útiles como inhibidores del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos**

30 Prioridad:

14.07.2006 US 830882 P

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

02.12.2016

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**ALBRECHT, BRIAN;
BAUER, DAVID;
BELLON, STEVEN;
BODE, CHRISTIANE;
BOOKER, SHON; YANG, KEVIN;
BOEZIO, ALESSANDRO;
CHOQUETTE, DEBORAH;
D'AMICO, DERIN; XI, NING;
HARMANGE, JEAN-CHRISTOPHE;
HIRAI, SATOKO;
HUNGATE, RANDALL;
KIM, TAE-SEONG;
LEWIS, RICHARD;
LIU, LONGBIN;
LOHMAN, JULIA;
NORMAN, MARK; STEC, MARKIAN;
POTASHMAN, MICHELE;
SIEGMUND, AARON y
SPRINGER, STEPHANIE**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 592 888 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina útiles como inhibidores del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos

Campo de la invención

- 5 Esta invención se encuentra en el campo de los agentes farmacéuticos y se refiere específicamente a compuestos y composiciones útiles para tratar cáncer.

Antecedentes de la invención

- 10 Las proteínas cinasa representan una gran familia de proteínas, que desempeñan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. Una lista parcial de tales cinasas incluye abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRa1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. La inhibición de tales cinasas se ha convertido en una importante diana terapéutica.

- 15 El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos ("c-Met") es una tirosina cinasa receptora única que se muestra que se sobreexpresa en una variedad de tumores malignos. c-Met comprende normalmente, en su forma nativa, una proteína tirosina cinasa que se extiende por la membrana heterodimérica de 190 kDa (una cadena α de 50 kDa y una cadena β de 145 kDa unidas por disulfuros) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84:6379-6383 (1987)). c-Met se expresa principalmente en células epiteliales y la estimulación de c-Met conduce a dispersión, angiogénesis, proliferación y metástasis. (Véase Cytokine and Growth Factor Reviews, 13:41-59 (2002)).

- 20 El ligando para c-Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (también conocido como factor de dispersión, HGF y SF). HGF es una proteína heterodimérica secretada por células de origen mesodérmico (Nature, 327:239-242 (1987); J. Cell Biol., 111: 2097-2108 (1990)).

- 25 Se han descrito diversas actividades biológicas para HGF a través de la interacción con c-met (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, Goldberg y Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basilea, 67-79 (1993). El efecto biológico de HGF/SF puede depender en parte de la célula diana. HGF induce un espectro de actividades biológicas en células epiteliales, incluyendo mitogénesis, estimulación de la motilidad celular y promoción de la invasión de la matriz (Biochem. Biophys. Res. Comm., 122:1450-1459 (1984); Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88:415-419 (1991)). Estimula la motilidad e invasividad de células de carcinoma, habiéndose implicado a la primera en la migración de células requerida para la metástasis. HGF también puede actuar como "factor de dispersión", una actividad que promueve la disociación de células endoteliales vasculares y epiteliales (Nature, 327:239-242 (1987); J. Cell Biol., 111:2097-2108 (1990); EMBO J., 10:2867-2878 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:649-653 (1993)). Por tanto, se cree que HGF es importante en la invasión tumoral (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the C-Met Receptor, Goldberg y Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basilea, 131-165 (1993)).

- 35 HGF y c-Met se expresan a niveles anómalamente altos en una gran variedad de tumores sólidos. Se han observado altos niveles de HGF y/o c-Met en hígado, mama, páncreas, pulmón, riñón, vejiga, ovario, cerebro, próstata, vesícula biliar y tumores de mieloma además de muchos otros. El papel de HGF/c-Met en la metástasis se ha investigado en ratones usando líneas celulares transformadas con HGF/c-Met (J. Mol. Med., 74:505-513 (1996)). También se ha sugerido que la sobreexpresión del oncogén de c-Met desempeña un papel en la patogénesis y la progresión de tumores de tiroides derivados del epitelio folicular (Oncogene, 7:2549-2553 (1992)). HGF es un morfógeno (Development, 110:1271-1284 (1990); Cell, 66:697-711 (1991)) y un potente factor angiogénico (J. Cell Biol., 119:629-641 (1992)).

- 45 El trabajo reciente sobre la relación entre la inhibición de la angiogénesis y la supresión o reversión de la progresión tumoral es muy prometedor en el tratamiento de cáncer (Nature, 390:404-407 (1997)), especialmente el uso de múltiples inhibidores de la angiogénesis en comparación con el efecto de un único inhibidor. La angiogénesis puede estimularse por HGF, así como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF).

- 50 La angiogénesis, el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente, y la arteriogenesis, la remodelación de pequeños vasos para dar vasos de conductos mayores son ambos aspectos fisiológicamente importantes del crecimiento vascular en tejidos adultos. Estos procesos de crecimiento vascular se requieren para procesos beneficiosos tales como reparación tisular, cicatrización de heridas, recuperación de isquemia tisular y ciclo menstrual. También se requieren para el desarrollo de estados patológicos tales como el crecimiento de neoplasias, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, determinadas formas de degeneración macular y determinadas patologías inflamatorias. La inhibición del crecimiento vascular en estos contextos ha mostrado también efectos beneficiosos en modelos animales preclínicos. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis bloqueando el factor de crecimiento endotelial vascular o su receptor ha dado como resultado la

inhibición del crecimiento tumoral y retinopatía. Además, el desarrollo de tejido de paño patológico en artritis reumatoide implica angiogénesis y podría bloquearse por inhibidores de angiogénesis.

La capacidad para estimular el crecimiento vascular tiene utilidad potencial para el tratamiento de patologías inducidas por isquemia tales como infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular. La formación de nuevos vasos y/o la expansión de pequeños vasos en tejidos isquémicos impide la muerte del tejido isquémico e induce reparación tisular. Se sabe que determinadas enfermedades están asociadas con angiogénesis desregulada, por ejemplo ocular neovascularización, tal como retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerosis, enfermedad inflamatoria, tal como una enfermedad inflamatoria reumatoide o reumática, especialmente artritis (incluyendo artritis reumatoide), u otros trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma crónica, aterosclerosis arterial o postrasplante, endometriosis y enfermedades neoplásicas, por ejemplo los denominados tumores sólidos y tumores líquidos (tales como leucemias). El tratamiento de malaria y enfermedades virales relacionadas también puede estar mediado por HGF y cMet.

También se han observado niveles elevados de HGF y c-Met en entornos no oncológicos, tales como hipertensión, infarto de miocardio y artritis reumatoide. Se ha observado que los niveles de HGF aumentan en el plasma de pacientes con insuficiencia hepática (Gohda *et al.*, citado anteriormente) y en el plasma (Hepatol., 13:734-750 (1991)) o suero (J. Biochem., 109:8-13 (1991)) de animales con daño hepático inducido experimentalmente. También se ha mostrado que HGF es un mitógeno para determinados tipos de células, incluyendo melanocitos, células tubulares renales, queratinocitos, determinadas células endoteliales y células de origen epitelial (Biochem. Biophys. Res. Commun., 176:45-51 (1991); Biochem. Biophys. Res. Commun., 174:831-838 (1991); Biochem., 30:9768-9780 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:415-419 (1991)). Se ha planteado que tanto HGF como el protooncogén de c-Met desempeñan un papel en las reacciones de la microglía frente a lesiones del SNC (Oncogene, 8:219-222 (1993)).

Las células SCC metastásicas sobreexpresan c-Met y tienen tumorigénesis y metástasis potenciadas *in vivo* [G. Gong *et al.*, Oncogene, 23:6199-6208 (2004)]. Se requiere c-Met para la supervivencia de células tumorales [N. Shinomiya *et al.*, Cancer Research, 64:7962-7970 (2004)]. Para una revisión general véase C. Birchmeier *et al.*, Nature Reviews/Molecular Biology 4:915-925 (2003).

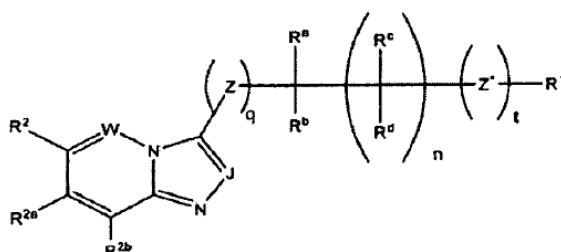
En vista del papel de HGF y/o c-Met en la potenciación o promoción de tales enfermedades o estados patológicos, sería útil tener un medio para reducir o inhibir sustancialmente uno o más de los efectos biológicos de HGF y su receptor. Por tanto un compuesto que reduce el efecto de HGF sería un compuesto útil. Los compuestos de la presente invención no se han descrito anteriormente como inhibidores de la angiogénesis tal como para el tratamiento de cáncer.

La solicitud de Sugen WO 05/010005 describe determinados compuestos de triazolotriazina que son inhibidores de c-met. La solicitud de Diamon Shamrock Corp. WO 83/00864 da a conocer determinados compuestos de triazolotriazina que son útiles como agentes antiinflamatorios. Las solicitudes de Yamanouchi EP 1481955 y US 2005/0261297 dan a conocer determinados compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que son agentes terapéuticos que tienen un efecto estimulante de la formación de hueso.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de c-Met.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Una clase de compuestos útiles en el tratamiento de cáncer y angiogénesis se define por la fórmula I



I

enantiómeros, diastereómeros o sales de los mismos en la que

J es N;

W es CR^{2b};

Z es -O- o -NR⁵-

Z^* es -O-, $-S(O)_v$ -, o $-NR^{5-}$; R^{2a} es -H y R^{2b} es -H o halo;

R^a , R^b , R^c y R^d son cada uno independientemente H, halo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^{5a}$, $-OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)OR^4$; $-C(=O)NR^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)NR^{5a}$, $-OC(=O)NR^{5a}$, $-S(O)_vR^4$, $-S(O)_2NR^{5a}$, $-N(R^5)SO_2R^4$ cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R^{10} según permita la valencia;

o R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalqueno de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} según permita la valencia;

o R^c y R^d junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalqueno de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} según permita la valencia;

o R^a y/o R^b pueden combinarse con cualquier R^c o R^d para formar un anillo de heterociclo o anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros parcial o completamente saturado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} según permita la valencia;

o R^c y R^d unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un grupo carbonilo;

R^1 es tal como se define en la reivindicación 1;

R^2 es tal como se define en la reivindicación 1;

R^4 se selecciona independientemente en cada aparición de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente según permita la valencia con un grupo R^{10} ;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente en cada aparición de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido según permita la valencia con un R^{10} ;

o R^5 y R^{5a} pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} ;

R^{10} en cada aparición es independientemente, halo, ciano, oxo, alquilo, haloalquilo, $-(alqueno)_m-OR^4$,

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2;

q y t son cada uno independientemente 0 ó 1;

v es 0, 1 ó 2.

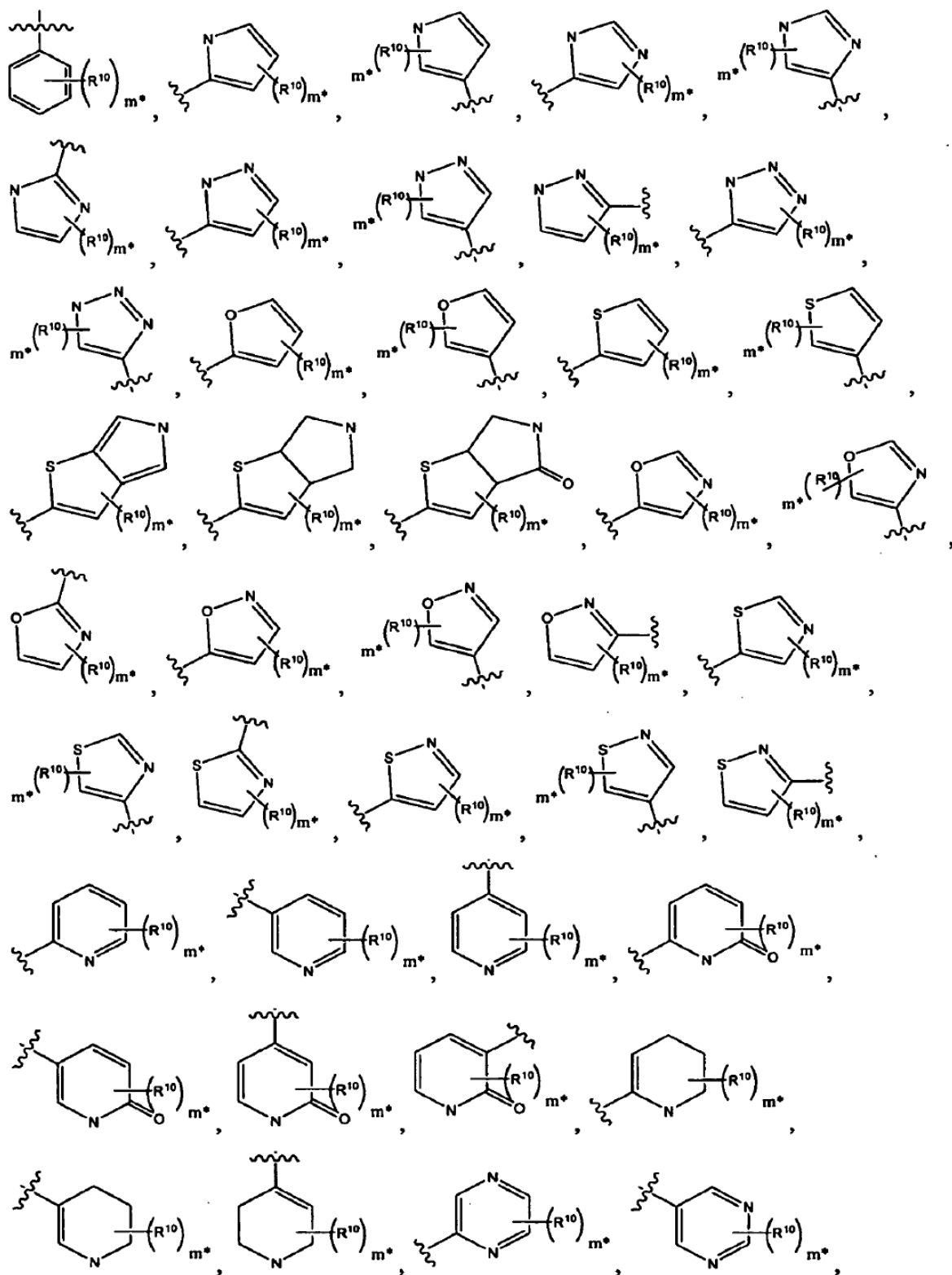
Los compuestos preferidos incluyen compuestos en los que R^1 es tal como se define en la reivindicación 3.

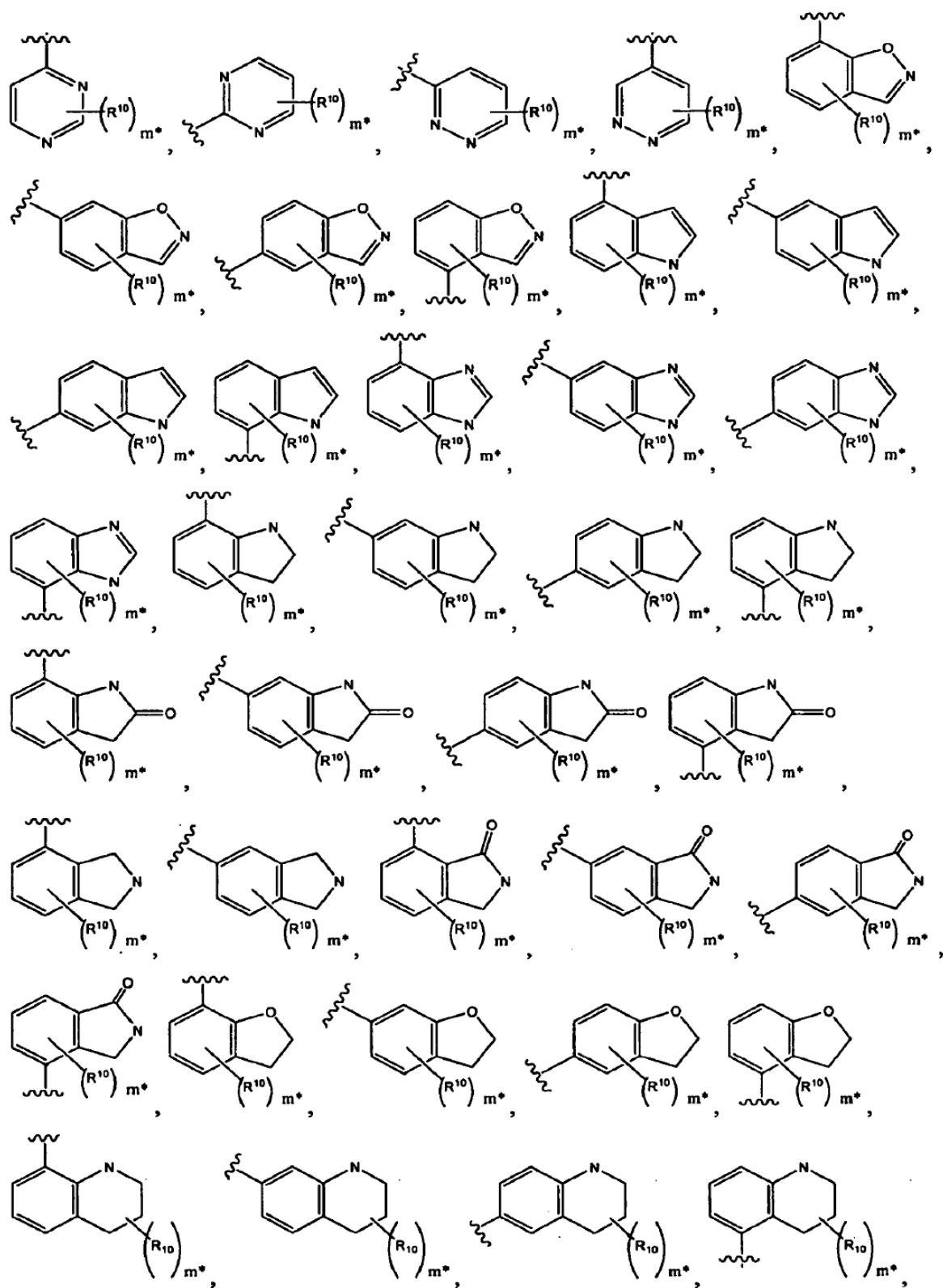
Los grupos R^1 más preferidos incluyen restos que o bien no están sustituidos o bien están sustituidos independientemente según permita la valencia con uno o más halo, ciano, alquilo, haloalquilo o $-(alqueno)_m-OR^4$.

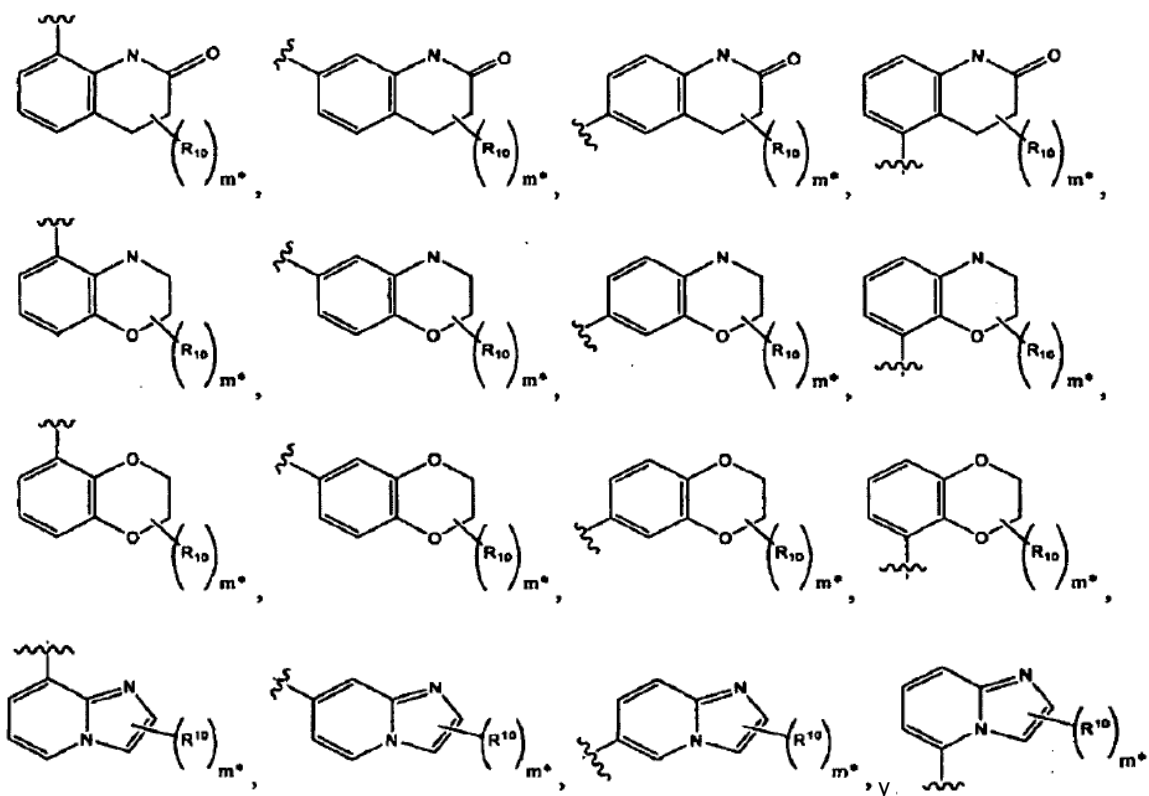
Los compuestos de la presente invención son compuestos en los que R^2 es fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, piridinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolinonilo, isoindolinilo, isoindolinonilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinoxalinilo, benzomorfolinilo, dihidrobenzodioxinilo, imidazopiridinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, triazolopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolopiridazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazopiridazinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridazinilo, cinnolinilo, tienopirrolilo, tetrahidrotienopirrolilo, dihidrotienopirrolonilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopiridazinilo, furopiridinilo, furopirimidinilo, furopiridazinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo o benzoisotiazolilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R^{10} según permita la valencia.

Los grupos R^2 preferidos incluyen

un sistema de anillos de arilo, heteroarilo o heterociclo seleccionado de





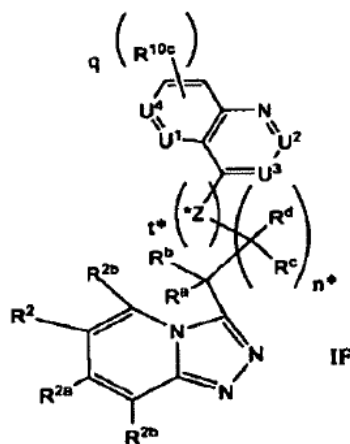


en los que m^* es 0 ó 1, según permita la valencia.

- 5 Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen compuestos que tienen cualquiera o ambos de los grupos R^1 preferidos y grupos R^2 preferidos o bien solos o bien en cualquier combinación de los mismos.

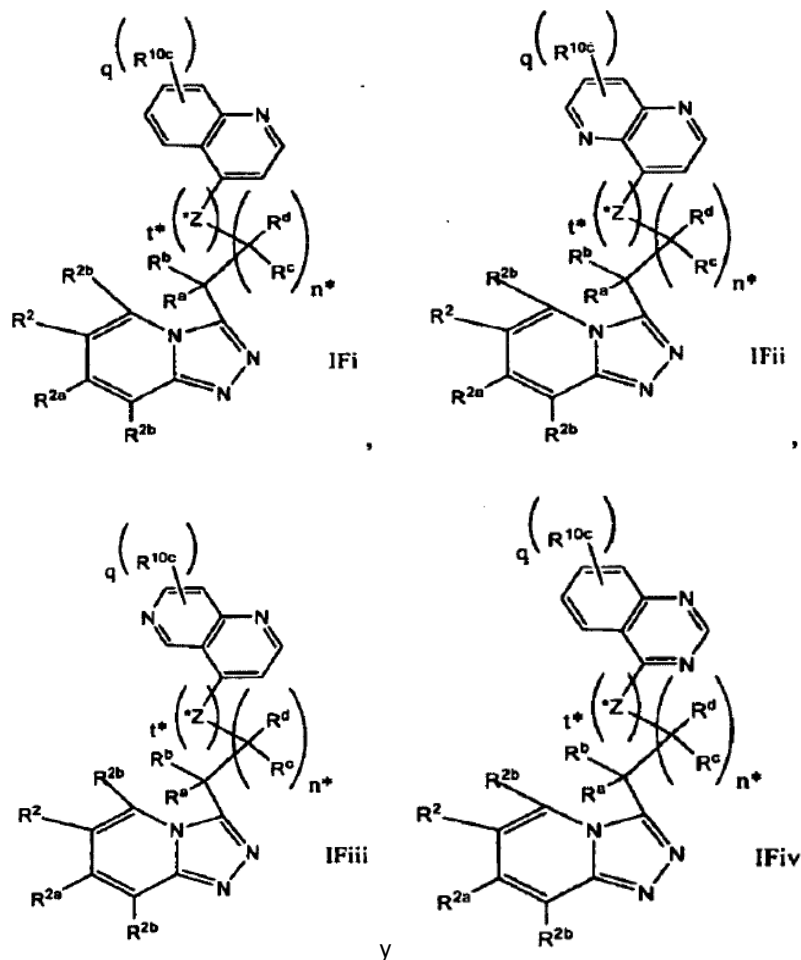
Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen compuestos en los que los grupos R^a , R^b , R^c y R^d grupos son independientemente hidrógeno, alquilo (especialmente metilo) y halógeno (especialmente flúor).

- 10 Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I y II también incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula IF



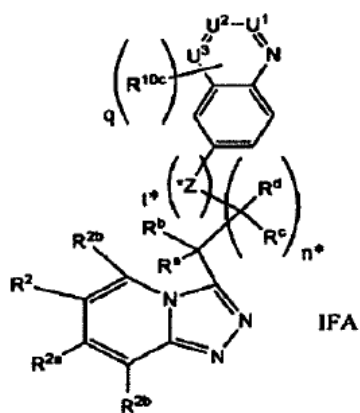
enantiómeros, diastereómeros o sales de los mismos tal como se definen en la reivindicación 4.

Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula IF incluyen compuestos de la siguiente fórmula IFi, IFii, IFiii e IFiv



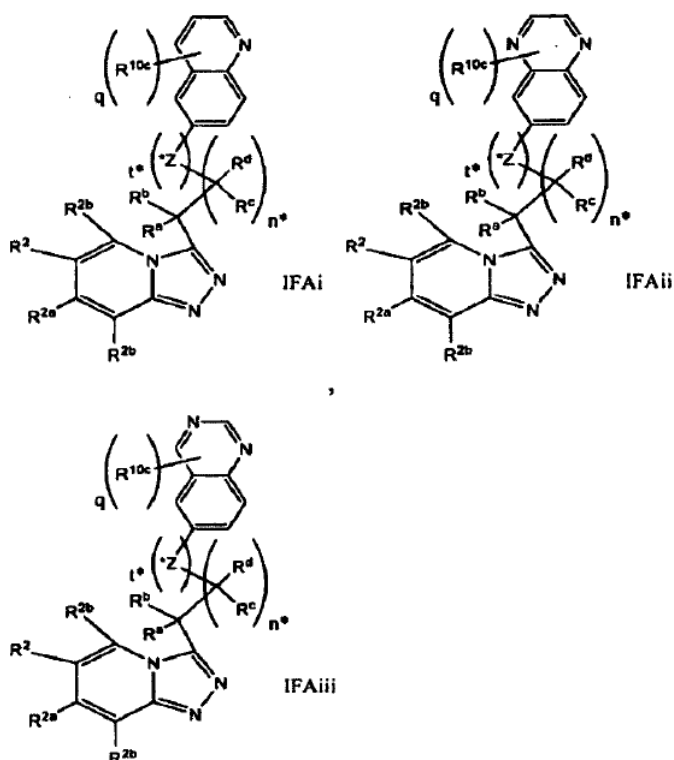
enantiómeros, diastereómeros o sales de los mismos.

- 5 Los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula I incluyen además compuestos de la siguiente fórmula IFA



enantiómeros, diastereómeros o sales de los mismos en los que las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{10c} , U^1 , U^2 , U^3 , Z^* , n^* , q y t^* son tal como se definieron anteriormente.

- 10 Los compuestos preferidos de fórmula IFA incluyen compuestos de fórmulas IFAi, IFAii e IFAi



enantiómeros, diastereómeros o sales de los mismos.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen los compuestos ejemplificados en el presente documento.

- 5 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores, junto con un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un sujeto.

- 10 La invención también se refiere a los compuestos anteriores para su uso en la reducción del tamaño del tumor en un sujeto.

La invención también se refiere a los compuestos anteriores para su uso en la reducción de la metástasis en un tumor en un sujeto.

La invención también se refiere a los compuestos anteriores para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por HGF en un sujeto

15 INDICACIONES

Los compuestos de la presente invención serían útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con angiogénesis. Los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora de c-Met. Los compuestos de la invención son útiles en terapia como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos perjudiciales de HGF.

- 20 Los compuestos de la invención serían útiles para el tratamiento de neoplasia incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de la vejiga, la mama, el colon, el riñón, el hígado, el pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), el esófago, la vesícula biliar, el ovario, el páncreas, el estómago, el cuello uterino, el tiroides, la próstata y la piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide (incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otras sarcomas, por ejemplo de tejidos blandos y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).
- 25
- 30

Preferiblemente, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasia seleccionada de cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de mama.

Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular de hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de edema, y estados de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos de la invención son útiles en terapia de enfermedades proliferativas. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad reumatoide o reumática inflamatoria, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoideas inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, efusiones turbias, colagenosis, tal como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixta; artritis posinfecciosa (cuando no puede encontrarse ningún organismo patógeno vivo en la parte afectada del cuerpo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o además cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo de un trastorno relacionado con inflamación es (a) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular sinovitis bursal y sinovitis purulenta, siempre que no esté inducida por cristales. Tal inflamación sinovial puede ser, por ejemplo, consecuencia de o estar asociada con una enfermedad, por ejemplo artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse además al tratamiento sistémico de inflamación, por ejemplo enfermedades o estados inflamatorios, de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones de los tendones y vainas de los tendones. Tal inflamación puede ser, por ejemplo, consecuencia de o estar asociada con una enfermedad o además (en un sentido más amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo, en particular estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiosis. La presente invención puede aplicarse además especialmente al tratamiento de inflamación, por ejemplo enfermedad o estado inflamatorio, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, daños colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fractura, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia del tiroides (especialmente enfermedad de Grave), y quistes (tales como hipervascularidad del estroma ovárico, característico del síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal)) puesto que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos contra quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado con tumor cerebral, edema cerebral o pulmonar inducido por la altitud, traumatismo o hipoxia, edema ocular y macular, ascitis, y otras enfermedades en las que hiperpermeabilidad vascular, efusiones, exudados, extravasación de proteínas o edema es una manifestación de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de trastornos en los que extravasación de proteínas conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, promoviendo la proliferación del estroma (por ejemplo fibrosis, cirrosis y síndrome del túnel carpiano).

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de úlceras incluyendo úlceras bacterianas, fúngicas, de Mooren y colitis ulcerosa.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis no deseada, edema o deposición de estroma en infecciones virales tales como herpes simple, herpes zóster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones protozoarias y toxoplasmosis, tras traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia de células falciformes, enfermedad de Lyme, pénfigo, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma y enfermedad reumatoide o reumática inflamatoria. Los compuestos también son útiles en la reducción de la grasa subcutánea y para el tratamiento de la obesidad.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados oculares tales como edema ocular y macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, foveas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones tras cirugía láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares tales como aterosclerosis, reestenosis, arteriosclerosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rhabdomyosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, efusiones pleurales o pericárdicas inducidas por tumor y ascitis maligna.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de estados diabéticos tales como retinopatía diabética y microangiopatía.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la reducción de la metástasis de un tumor en un sujeto.

Los compuestos de esta invención también pueden actuar como inhibidores de otras proteínas cinasa, por ejemplo tie-2, lck, src, fgf, c-Met, ron, ckit y ret, y por tanto ser eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas cinasa.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

Tal como se usa en el presente documento, los compuestos de la presente invención incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se usa la forma en plural para compuestos, sales, y similares, pretende significar también un único compuesto, sal y similar.

Definiciones

“Angiogénesis” se define como cualquier alteración de un lecho vascular existente o la formación de nueva vasculatura, lo que beneficia a la perfusión tisular. Esto incluye la formación de nuevos vasos por la aparición de células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de vasos existentes para alterar las propiedades de tamaño, madurez, dirección o flujo para mejorar la perfusión sanguínea del tejido.

Tal como se usa en el presente documento, “HGF” se refiere a factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión. Esto incluye factor de dispersión/factor de crecimiento de hepatocitos purificado, fragmentos de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, fragmentos sintetizados químicamente de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, derivados o versiones mutadas de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, y proteínas de fusión que comprenden factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y otra proteína. “HGF” tal como se usa en el presente documento también incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión aislado de especies distintas de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento “c-Met” se refiere al receptor para HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos sintetizados químicamente de receptor, derivados o versiones mutadas de receptor, y proteínas de fusión que comprenden el receptor y otra proteína. “c-Met” tal como se usa en el presente documento también incluye el receptor HGF receptor aislado de una especie distinta de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, “HGF” se refiere a factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión. Esto incluye factor de dispersión/factor de crecimiento de hepatocitos purificado, fragmentos de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, fragmentos sintetizados químicamente de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, derivados o versiones mutadas de factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión, y proteínas de fusión que comprenden factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión y otra proteína. “HGF” tal como se usa en el presente documento también incluye factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión aislado de especies distintas de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento “c-Met” se refiere al receptor para HGF. Esto incluye receptor purificado, fragmentos de receptor, fragmentos sintetizados químicamente de receptor, derivados o versiones mutadas de receptor, y proteínas de fusión que comprenden el receptor y otra proteína. “c-Met” tal como se usa en el presente documento también incluye el receptor de HGF aislado de una especie distinta de seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “factor de crecimiento de hepatocitos” y “HGF” se refieren a un factor de crecimiento que tiene normalmente una estructura con seis dominios (dominios de dedo, Kringle 1, Kringle 2, Kringle 3, Kringle 4 y serina proteasa). Fragmentos de HGF constituidos por HGF con menos dominios y variantes de HGF pueden tener algunos de los dominios de HGF repetidos; ambos se incluyen si todavía conservan su capacidad respectiva para unirse al receptor de HGF. Los términos “factor de crecimiento de hepatocitos” y “HGF”

incluyen factor de crecimiento de hepatocitos de seres humanos ("huHGF") y cualquier especie de mamífero no humano, y en particular HGF de rata. Los términos tal como se usan en el presente documento incluyen formas madura, pre, pre-pro y pro, purificadas a partir de una fuente natural, sintetizadas químicamente o producidas de manera recombinante. HGF humano se codifica por la secuencia de ADNc publicada por Miyazawa *et al.* (1989), citado anteriormente, o Nakamura *et al.* (1989), citado anteriormente. Las secuencias notificadas por Miyazawa *et al.* y Nakamura *et al.* difieren en 14 aminoácidos. El motivo de estas diferencias no está totalmente claro; entre las posibilidades están polimorfismo o artefactos de clonación. Ambas secuencias se engloban específicamente por los términos anteriores. Se entenderá que existen variaciones alélicas naturales y pueden producirse entre individuos, tal como se demuestra mediante diferencias de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de cada individuo. Los términos "factor de crecimiento de hepatocitos" y "HGF" incluyen específicamente el huHGF delta 5 tal como se da a conocer por Seki *et al.*, citado anteriormente.

Los términos "receptor de HGF" y "c-Met" cuando se usan en el presente documento se refieren a un receptor celular para HGF, que incluye normalmente un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, así como variantes y fragmentos de los mismos que conservan la capacidad para unirse a HGF. Los términos "receptor de HGF" y "c-Met" incluyen la molécula de polipéptido que comprende secuencia de aminoácidos de longitud completa, nativa codificada por el gen conocido de manera diversa como p190.sup.MET. La presente definición engloba específicamente formas solubles del receptor de HGF, y receptor de HGF de fuentes naturales, producido de manera sintética *in vitro* u obtenido mediante manipulación genética incluyendo métodos de tecnología de ADN recombinante. Las variantes o los fragmentos del receptor de HGF comparten preferiblemente una homología de secuencia de al menos aproximadamente el 65%, y más preferiblemente una homología de secuencia de al menos aproximadamente el 75% con cualquier dominio de la secuencia de aminoácidos de c-Met humano publicada en Rodrigues *et al.*, Mol. Cell. Biol., 11: 2962-2970 (1991); Park *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 84:6379-6383 (1987); o Ponzetto *et al.*, Oncogene, 6:553-559 (1991).

Los términos "agonista" y "agonístico" cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen una molécula que puede, directa o indirectamente, inducir, promover o potenciar sustancialmente la actividad biológica de HGF o la activación del receptor de HGF.

Los términos "cáncer" y "canceroso" cuando se usan en el presente documento se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término "cáncer" tal como se usa en el presente documento no se limita a ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los métodos de la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se encuentra que están acompañados por niveles aumentados de HGF o expresión de c-Met en el mamífero.

Los términos "tratar", "tratamiento" y "terapia" tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva.

El término "mamífero" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización preferida de la invención, el mamífero es un ser humano.

Dado que se observan niveles elevados c-Met y HGF en hipertensión, arteriosclerosis, infarto de miocardio y artritis reumatoide, ligandos de ácido nucleico servirán como agentes terapéuticos útiles para estas enfermedades.

El término "tratamiento" incluye tratamiento terapéutico así como tratamiento profiláctico (o bien que previene la aparición de trastornos conjuntamente o bien que retrasa la aparición es un estadio preclínicamente evidente de trastornos en individuos).

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" indica cualquier sal, éster de un compuesto de esta invención, o cualquier otro compuesto que tras su administración a un paciente puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención, o un metabolito o residuo del mismo, caracterizado por la capacidad para inhibir la angiogénesis.

La frase "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de cada agente que logrará el objetivo de mejora de la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, al tiempo que se evitan efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas. Por ejemplo, los agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la capacidad de supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular en proliferación rápida asociado con la neoplasia o efectúan una regresión de la neoplasia.

El término "H" indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

Cuando se usa el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", engloba radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente doce átomos de

carbono. Radicales alquilo más preferidos son radicales “alquilo inferior” que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Incluso se prefieren más radicales alquilo inferior que tienen uno o dos átomos de carbono. El término “alquilenilo” engloba radicales alquilo divalentes en puente tales como metilenilo y etilenilo. El término “alquilo inferior sustituido con R²” no incluye un resto acetal.

El término “alquenilo” engloba radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquenilo más preferidos son radicales “alquenilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los radicales alquenilo inferior más preferidos son radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior” engloban radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”.

El término “alquinilo” indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquinilo más preferidos son radicales “alquinilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los más preferidos son radicales alquinilo inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen propargilo, butinilo, y similares.

Los radicales alquilo, alquilenilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos funcionales tales como halo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo y similares.

El término “halo” significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo” engloba radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo está sustituido con halo tal como se definió anteriormente. Se engloban específicamente radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, para un ejemplo, puede tener cualquiera de un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. “Haloalquilo inferior” engloba radicales que tienen 1-6 átomos de carbono. Incluso se prefieren más radicales haloalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Perfluoroalquilo” significa radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término “hidroxialquilo” engloba radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Radicales hidroxialquilo más preferidos son radicales “hidroxialquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo. Incluso se prefieren más radicales hidroxialquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

El término “alcoxilo” engloba radicales que contienen oxilo lineales o ramificados que tienen cada uno partes de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Radicales alcoxilo más preferidos son radicales “alcoxilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Incluso se prefieren más radicales alcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halo, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo”. Incluso se prefieren más radicales haloalcoxilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término “arilo”, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o dos anillos en los que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera condensada. El término “arilo” engloba radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo e indanilo. Se prefiere más fenilo. Dicho grupo “arilo” puede tener 1 o más sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo, alquilamino inferior, y similar. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma el sustituyente arilbenzodioxolilo.

El término “heterociclilo” (o “heterociclo”) engloba radicales de anillos que contienen heteroátomos saturados y parcialmente saturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. No incluye anillos que contengan partes de -O-O-, -O-S- o -S-S-. Dicho grupo “heterociclilo” puede tener de 1 a 3 sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcoxilo inferior, amino, alquilamino inferior, y similares.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de

oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo, dihidrotiazolilo, y similares.

- 5 Los ejemplos particulares de heterociclilo saturado y parcialmente saturado incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo, y similares.

- 10 El término heterociclilo, (o heterociclo) también engloba radicales en los que radicales heterocíclicos se fusionan/condensan con radicales arilo: grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolil]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo].

- 20 El término "heteroarilo" indica sistemas de anillo de arilo que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, en los que el/los átomo(s) de nitrógeno y azufre del anillo están opcionalmente oxidados, y el/los átomo(s) de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos incluyen grupo heteromonociclilo de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término "sulfonilo", ya se use solo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica respectivamente radicales -SO₂- divalentes.

- 35 Los términos "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo" indican un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, formando una sulfonamida (-SO₂NH₂).

- 40 El término "alquilaminosulfonilo" incluye "N-alquilaminosulfonilo" en el que radicales sulfamilo están sustituidos independientemente con uno o dos radicales alquilo. Radicales alquilaminosulfonilo más preferidos son "alquilaminosulfonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso se prefieren más radicales alquilaminosulfonilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilaminosulfonilo inferior incluyen N-metilaminosulfonilo y N-etilaminosulfonilo.

Los términos "carboxi" o "carboxilo", ya se usen solos o con otros términos, tales como "carboxialquilo", indican -CO₂H.

El término "carbonilo", ya se use solo o con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica -(C=O)-.

El término "aminocarbonilo" indica un grupo amida de fórmula -C(=O)NH₂.

- 45 Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-dialquilaminocarbonilo" indican radicales aminocarbonilo sustituidos independientemente con uno o dos radicales alquilo, respectivamente. Se prefieren más "alquilaminocarbonilo inferior" que tiene radicales alquilo inferior tal como se describió anteriormente unidos a un radical aminocarbonilo.

Los términos "N-arilaminocarbonilo" y "N-alquil-N-arilaminocarbonil" indican radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un alquilo y un radical arilo.

- 50 Los términos "heterociclilalquilenil" y "heterociclilalquilo" engloban radicales alquilo sustituidos con grupo heterocíclico. Radicales heterociclilalquilo más preferidos son radicales "heteroarilalquilo de 5 ó 6 miembros" que tienen partes de alquilo de uno a seis átomos de carbono y un radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Incluso se prefieren más radicales heteroarilalquilenilo inferior que tienen partes de alquilo de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales tales como piridilmetilo y tienilmetilo.

- 55 El término "aralquilo" engloba radicales alquilo sustituidos con arilo. Radicales aralquilo preferibles son radicales

“aralquilo inferior” que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso se prefieren más “fenilalquilenilo” unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo, haloalquilo y haloalcoxilo.

- 5 El término “alquiltio” engloba radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Incluso se prefieren más radicales alquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de “alquiltio” es metiltio, (CH₃S-).

- 10 El término “haloalquiltio” engloba radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Incluso se prefieren más radicales haloalquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Un ejemplo de “haloalquiltio” es trifluorometiltio.

- 15 El término “alquilamino” engloba “N-alquilamino” y “N,N-dialquilamino” en los que grupos amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Radicales alquilamino más preferido son radicales “alquilamino inferior” que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Incluso se prefieren más radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

El término “arilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de arilo del radical.

- 20 El término “heteroarilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tales como N-tienilamino. Los radicales “heteroarilamino” pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de heteroarilo del radical.

El término “aralquilamino” indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales aralquilo. Se prefieren más radicales fenil-alquil C₁-C₃-amino, tales como N-bencilamino. Los radicales aralquilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de arilo.

- 25 Los términos “N-alquil-N-arilamino” y “N-aralquil-N-alquilamino” indican grupos amino, que se han sustituido independientemente con un radical aralquilo y uno alquilo, o un radical arilo y uno alquilo, respectivamente, en un grupo amino.

- 30 El término “aminoalquilo” engloba radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Radicales aminoalquilo más preferidos son radicales “aminoalquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. Incluso se prefieren más radicales aminoalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

- 35 El término “alquilaminoalquil” engloba radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalquilo más preferidos son radicales “alquilaminoalquilo inferior” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso se prefieren más radicales alquilaminoalquilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N-metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

- 40 El término “alquilaminoalcoxio” engloba radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilamino. Radicales alquilaminoalcoxilo más preferidos son radicales “alquilaminoalcoxio inferior” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso se prefieren más radicales alquilaminoalcoxio inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxio adecuados pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N-metilaminoetoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo y similares.

- 45 El término “alquilaminoalcoxialcoxilo” engloba radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilaminoalcoxilo. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo más preferidos son radicales “alquilaminoalcoxialcoxilo inferior” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Incluso se prefieren más radicales alquilaminoalcoxialcoxilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Radicales alquilaminoalcoxialcoxilo inferiores pueden estar sustituidos con mono o dialquilo, tales como N-metilaminometoxietoxilo, N-metilaminoetoxietoxilo, N,N-dimetilaminoetoxietoxilo, N,N-dietilaminometoxietoxilo y similares.

- 50 El término “carboxialquilo” engloba radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales carboxilo. Radicales carboxialquilo más preferidos son radicales “carboxialquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y un radical carboxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo, y similares. Incluso se prefieren más radicales carboxialquilo inferior que tienen de uno a tres grupos CH₂.

- 55 El término “halosulfonilo” engloba radicales sulfonilo sustituidos con un radical halógeno. Los ejemplos de tales radicales halosulfonilo incluyen clorosulfonilo y fluorosulfonilo.

El término “ariltio” engloba radicales arilo de seis a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “ariltio” es feniltio.

El término “aralquiltio” engloba radicales aralquilo tal como se describieron anteriormente, unidos a un átomo de azufre divalente. Se prefieren más radicales fenil-alquiltio C₁-C₃. Un ejemplo de “aralquiltio” es benciltio.

- 5 El término “ariloxilo” engloba radicales arilo sustituidos opcionalmente, tal como se definieron anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen fenoxilo.

El término “aralcoxilo” engloba radicales aralquilo que contienen oxilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales aralcoxilo más preferidos son radicales “aralcoxilo inferior” que tienen radicales fenilo opcionalmente sustituidos unidos a un radical alcoxilo inferior tal como se describió anteriormente.

- 10 El término “heteroariloxilo” engloba radicales heteroarilo sustituidos opcionalmente, tal como se definieron anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno.

El término “heteroarilalcoxilo” engloba radicales heteroarilalquilo que contienen oxilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. Radicales heteroarilalcoxilo más preferidos son radicales “heteroarilalcoxilo inferior” que tienen radicales heteroarilo sustituidos opcionalmente unidos a radical alcoxilo inferior tal como se describió anteriormente.

- 15 El término “cicloalquilo” incluye grupos carbocíclicos saturados. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Los compuestos más preferidos incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

- 20 El término “cicloalquilalquilo” engloba radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Radicales cicloalquilalquilo preferibles son radicales “cicloalquilalquilo inferior” que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso se prefiere más “cicloalquilalquilo de 5-6 miembros” unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en dichos radicales puede estar sustituido adicionalmente con halo, alquilo, alcoxilo e hidroxilo.

- 25 El término “cicloalquenilo” incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos de “cicloalquidienilo”. Los grupos cicloalquenilo preferidos incluyen anillos C₃-C₆. Los compuestos más preferidos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

El término “que comprende” pretende ser de extremos abiertos, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

El/los término(s) “formulas I, II, III, IV, V, VI y VII” o bien solos o bien en combinación incluyen cualquier subfórmula.

Los compuestos de la invención están dotados de actividad inhibidora de c-Met.

- 30 La presente invención también comprende el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o bien de manera aguda o bien de manera crónica de un estado patológico mediado por angiogénesis, incluyendo los descritos anteriormente. Los compuestos de la presente invención son útiles en la fabricación de un medicamento anticancerígeno. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o
- 35 prevenir trastornos a través de la inhibición de c-Met.

La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en asociación con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 40 La presente invención también comprende compuestos para su uso en un método de tratamiento de trastornos relacionados con angiogénesis en un sujeto que tiene o es susceptible a tal trastorno, comprendiendo el método tratar al sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

COMBINACIONES

- 45 Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, pueden usarse también en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente a diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

- 50 La frase “coterapia” (o “terapia de combinación”), en la definición del uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende englobar la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y pretende englobar también la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tienen una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser conjuntamente con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasia, tal como con radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos.

- Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse secuencialmente con agentes citotóxicos o anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes de, simultáneamente con o tras la administración del agente citotóxico o anticancerígeno conocido.
- Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en extirpación quirúrgica seguido por o bien radiación o bien quimioterapia administrada por vía i.v. El régimen de quimioterapia típico consiste en o bien agentes alquilantes del ADN, agentes intercalantes del ADN, inhibidores de CDK inhibidores o venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la dosis tolerada máxima y por tanto las toxicidades limitantes de la dosis incluyen normalmente náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de cabello, neutropenia y similares.
- Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se encuentran dentro de varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes misceláneos.
- Una primera familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidor de timidilato sintasa. Los agentes antineoplásicos antimetabolito adecuados pueden seleccionarse de pero sin limitarse al grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentilcitosina, fosfato-estearato de citarabina, conjugados de citarabina, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropilpirolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norespermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, tioguanina, tiazofurina, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirosina cinasa, Taiho UFT y uricitina.
- Una segunda familia de agentes antineoplásicos, que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención, consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Los agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados pueden seleccionarse de pero sin limitarse al grupo que consiste en Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucilo, budotitano, Wakunaga CA-102, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, ciplatato, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myrr)2, difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatino, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-1 19, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, espiromustina, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.
- Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados pueden seleccionarse de pero sin limitarse al grupo que consiste en Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisyina, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C-1027, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicina B, Shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoactina, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatino, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, esparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, estefimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 y

zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia miscelánea de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con la tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de pero sin limitarse al grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonina, amonafida, amfetinilo, amsacrina, angioestat, ankinomicina, antineoplastón A10, antineoplastón A2, antineoplastón A3, antineoplastón A5, antineoplastón AS2-1, Henkel APD, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, baccarina, batracilina, benflurón, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantreno, Bristol-Myers BMY-40481, Vestar boro-10, bromofosfamida, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemida, clorhidrato de carmetizol, Ajinomoto CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clafenur, claviridenona, compuesto de ICN 1259, compuesto de ICN 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemina-B, dihematoporfirina éter, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, Tsumura EPMTc, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de galio, genkwadafina, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxiurea, BTG ICRF-187, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuka K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leukoregulina, lonidamina, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, maricina, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, Molecular Genetics MGI-136, minactivina, mitonafida, mitouidona mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivado de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, ocreotida, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT péptido D, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, estipoldiona, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, tenipósido, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, topotecán, topostina, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukraina, Eastman Kodak USB-006, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, withanolidas y Yamanouchi YM-534.

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoileucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, deslorelinea, dextrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxilfluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco de HIT, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa-natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuporelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de la eritropoyesis novedosa, NSC 631570 ocreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidróico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal anti-timocitos de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, RII retinamida, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfato, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, estimulámero de zinostatina o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida,

- filgrastim SDOI (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetano, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM contra CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development), AcM contra HER-2 y Fc MAb (Medarex), AcM contra 105AD7 idiopático (CRC Technology), AcM contra CEA idiopático (Trilex), AcM contra LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM contra mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafina gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiomicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiletiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna contra el melanoma (New York University), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisado de melanoma (New York Medical College), vacuna de lisado de células de melanoma virales (Royal Newcastle Hospital) o valspodar.
- Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con inhibidores de VEGFR incluyendo
- 15 N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;
 4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridincarboxamida;
 N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;
 N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-4-quinazolinamina;
- 20 éster 3-[5,6,7,13-tetrahidro-9-[(1-metiletoxi)metil]-5-oxo-12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il]propílico de N,N-dimetil-glicina;
 N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida;
 N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-[5-[[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina
 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida
- 25 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina
 N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina
 N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridincarboxamida;
 2-(((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
- 30 N-[3-(azetidín-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluoro-bencilamino)-nicotinamida;
 6-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
 N-(3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 35 N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;
 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
 N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
 N-(3-((3-azetidínilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;
- 40 N-(3-(4-piperidiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((2-(3-piridinil)etil)amino)-3-piridincarboxamida;
 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;
 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;
 N-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

N-[4-(terc-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;

5 N-[5-(terc-butil)isoxazol-3-il][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida; y

N-[4-(terc-butil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida.

Otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden usarse en la terapia de combinación: US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, 10 WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5,990,141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes son inclusivos de, pero sin limitarse a, composiciones químicas preparadas de manera sintética *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionúclidos, y combinaciones y 15 conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar inhibiendo o estimulando su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y promoviendo de ese modo la muerte celular o la detención del crecimiento celular.

Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTIN™ (trastuzumab), que puede usarse para tratar cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXAN™ (rituximab), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetano), y 20 LYMPHOCIDE™ (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVE AC™ que puede usarse para tratar leucemia mieloide crónica y tumores estromales gastrointestinales, y BEXXAR™ (yodo 131 tositumomab) que puede usarse para el tratamiento de linfoma no Hodgkins.

Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente 25 al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de los mismos) tales como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tales como ABX-EGF (panitumumab), 30 IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores anti-Tie2 cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a la misma). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente e 35 inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas de factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, 40 anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente, o antagonistas de receptor de TWEAK soluble; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio de distintegrina de ADAM para antagonizar la unión a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente anti-receptor de eph y/o anti-efrina (patentes estadounidenses n.ºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de la familia de patentes de las 45 mismas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente) así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de PDGFR cinasa (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a la misma).

Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasodio, (Gilead Sciences, EE.UU.); alfastatina, (BioActa, RU); M-PGA, (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 58921 12); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo, (Alcon, EE.UU.); AcM alfa-D148, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE.UU.); AcM anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); 55 angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); ARGENT technology, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E, (BioActa, RU); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, RU); TBC-1635,

(Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); benefina, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista de factor de crecimiento endotelial vascular, (Boreau, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (University of South Carolina, EE.UU.); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); AcM, integrina alfa5beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, RU); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE.UU.); agente antiangiogénico derivado de BPI y rBPI 21, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitida (pINN), (Merck KGaA, Alemania; Múnich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); endostatina, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ATN 161, (Attenoun, EE.UU.); ANGIOSTATINA, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, RU); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, RU); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, RU); AZD 2171, (AstraZeneca, RU); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta de factores tisulares, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorizol, (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna, basada en genes, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California en San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProlX, EE.UU.); METASTATINA, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Harvard University, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, RU); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, RU); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador de plasminógeno urocinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de HIF-1alfa, (Xenova, RU); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); angiocidina, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, RU); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, RU); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores de factor de necrosis tumoral-alfa, (National Institute on Aging, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Boston Childrens Hospital, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); AcM, alfa5 beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de KDR cinasa, (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (South Florida University, EE.UU. y Yale University, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Arizona State University, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Harvard University, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato, (University of Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Wayne State University, EE.UU.) CV 247, (Ivy Medical, RU); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor de crecimiento endotelial vascular, (Xenova, RU); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Willex, Alemania); escualamina (pINN), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Emory University, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-cadherina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina, (National Institutes of Health, EE.UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); tumstatina, (Beth Israel Hospital, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor 1 de factor de crecimiento endotelial vascular), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

Alternativamente, los presentes compuestos también pueden usarse en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasa incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

La presente invención comprende procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI y VII.

También se incluyen en la familia de compuestos actuales las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" engloba sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico,

- sulfúrico y fosfórico. Pueden seleccionarse ácidos orgánicos apropiados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, arilalifática, heterocíclica, carboxilica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención actual incluyen sales metálicas, tales como sales hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales hechas de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etilomorfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del correspondiente compuesto de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiada con el compuesto de la invención actual. Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de la invención actual también puede formar sales internas.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

- Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos.

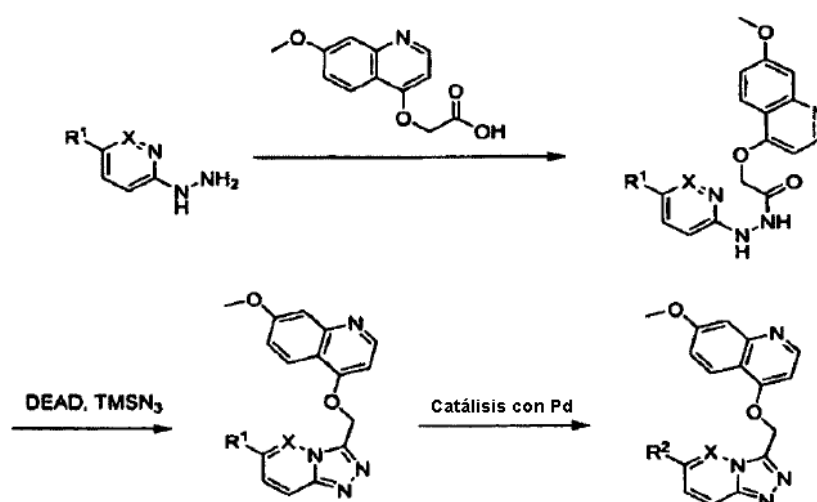
Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva:

	HOAc	-	ácido acético
	MeCN, CH ₃ CN	-	acetonitrilo
	NH ₃	-	amoníaco
25	NH ₄ Cl	-	cloruro de amonio
	Ar	-	argon
	HBTA	-	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
30	Pd ₂ (dba) ₃	-	bis(dibencilidenacetona)paladio
	BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	TEAC	-	bis(tetra-etilamonio)carbonato
	BBr ₃	-	tribromuro de boro
	BSA	-	albúmina sérica bovina
35	Br ₂	-	bromo
	BOC	-	butiloxicarbonilo
	Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
	CHCl ₃	-	cloroformo
	CDCl ₃	-	cloroformo deuterado
40	Cu	-	cobre
	CuI	-	yoduro de cobre (I)
	Et ₂ O	-	diel éter
	DBU	-	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DIBAL	-	hidruro de diisobutilaluminio

	DIAD	-	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIEA	-	diisopropiletilamina
	DMF	-	dimetilformamida
	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
5	DMSO	-	dimetisulfóxido
	EDC, EDCI	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	dppa	-	difenilfosforilazida
	EtOAc	-	acetato de etilo
	FBS	-	suero bovino fetal
10	g	-	gramo
	h	-	hora
	HBr	-	ácido bromhídrico
	HCl	-	ácido clorhídrico
	HOBt	-	1-hidroxibenzotriazol hidratado
15	H ₂	-	hidrógeno
	H ₂ O ₂	-	peróxido de hidrógeno
	Fe	-	hierro
	LiHMDS	-	bis(trimetilsilil)-amida de litio
	LDA	-	diisopropilamida de litio
20	MCPBA	-	ácido meta-cloroperbenzoico
	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
	MeOH, CH ₃ OH	-	metanol
	MeI	-	yoduro de metilo
	CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	cloruro de metileno
25	NMP	-	N-metilpirrolidinona
	ML, ml	-	mililitro
	N ₂	-	nitrógeno
	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	Pd(OAc) ₂	-	acetato de paladio
30	Pd(OH) ₂	-	hidróxido de paladio
	Pd(PPh ₃) ₄	-	tetrakis(trifenilfosfina) de paladio
	Pd(dppf)Cl ₂	-	cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
	POCl ₃	-	oxicloruro de fósforo
35	K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio
	KOH	-	hidróxido de potasio
	TA	-	temperatura ambiente

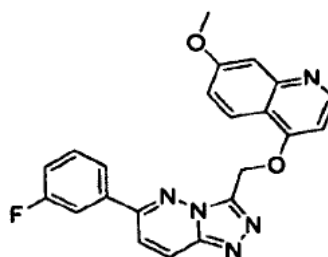
	NaHCO ₃	-	bicarbonato de sodio
	NaBH ₄	-	borohidruro de sodio
	NaBH ₃ CN	-	cianoborohidruro de sodio
	NaOtBu	-	terc-butóxido de sodio
5	NaOH	-	hidróxido de sodio
	NaClO ₂	-	clorito de sodio
	NaCl	-	cloruro de sodio
	NaHPO ₄	-	bifosfato de sodio
	NaH	-	hidruro de sodio
10	NaI	-	yoduro de sodio
	Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sodio
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	THF	-	tetrahidrofurano
	Et ₃ N, TEA	-	triethylamina
15	TFA	-	ácido trifluorocético
	P(t-bu) ₃	-	tri(terc-butil)fosfina
	H ₂ O	-	agua

Método general A



20

Los ejemplos ilustrativos están marcados con “*”.



Ejemplo 1*4-((6-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina.

Etapa 1.

Ácido 2-(7-metoxiquinolín-4-iloxi)acético.

- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 bocas equipado con una barra de agitación magnética, un condensador de reflujo y un embudo de polvo con hidróxido de potasio (6,0 g, 90 mmol), luego ácido 2-hidroxiacético (5,0 g, 65 mmol) con agitación. Los reactantes sólidos reaccionaron gradualmente y se licuaron a medida que se generaba calor significativo. Tras la disolución de todos los reactivos, se sumergió el matraz que contenía el líquido parecido a un jarabe caliente en un baño de aceite a 170°C, luego se añadió gota a gota una disolución de 4-cloro-7-metoxiquinolína (5,0 g, 26 mmol) en DMSO anhidro (20 ml, 4 vol. de quinolina wrt) a lo largo de 20-30 min por medio de un embudo de adición. Se mantuvo la disolución marrón resultante en el baño de aceite con agitación. Tras 2,5 h, se retiró el matraz del baño de aceite, luego se extinguió mediante la adición de agua (100 ml, 5 vol. DMSO wrt). Se sumergió la disolución marrón resultante en un baño de hielo, y se neutralizó la mezcla mediante la adición gota a gota de HCl 6 N (15 ml, 1 equiv. a KOH), lo que dio como resultado la formación de un precipitado amarillo espeso y se llevó la mezcla a pH 3. Se filtró la mezcla y se lavó con agua y ACN. Se secaron los productos sólidos a vacío para producir ácido 2-(7-metoxiquinolín-4-iloxi)acético (2,16 g, rendimiento del 36%) como un sólido amarillo. (ESI, ión pos.) m/z: 234,1 (M+H).

Etapa 2.

N'-(6-Cloropiridazin-3-il)-2-(7-metoxiquinolín-4-iloxi)acetohidrazida.

- 20 Se permitió que una mezcla de 1-(6-cloropiridazin-3-il)hidrazina (0,372 g, 2,57 mmol), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (0,350 g, 2,57 mmol), EDC (0,641 g, 3,34 mmol), ácido 2-(7-metoxiquinolín-4-iloxi)acético (0,600 g, 2,57 mmol) y diisopropiltilamina (1,34 ml, 7,72 mmol) en DMF (20 ml) se agitara a 50°C durante 2 h. Se concentró. Se reconstituyó en MeCN (30 ml). Se concentró con enfriamiento. El producto precipitó de la disolución y se aisló mediante filtración. Se usó sin purificación adicional. (ESI, ión pos.) m/z: 234,1 (M+H).

25 Etapa 3.

4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolína.

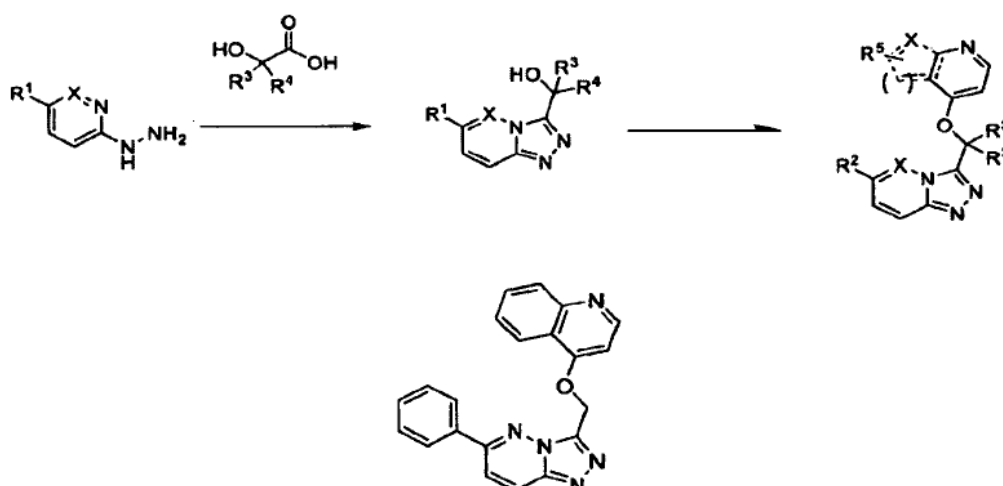
- Se suspendió N'-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(7-metoxiquinolín-4-iloxi)acetohidrazida (2,53 g, 7,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), luego se añadió trifenilfosfina (2,8 g, 11 mmol) y trimetilsililazida (1,4 ml, 11 mmol). A esta suspensión, se le añadió dietilazodicarboxilato (2,0 ml, 13 mmol) en gotas rápidas con una jeringa. La mezcla se volvió transparente y caliente al tacto. Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se trituró el aceite restante con dietil éter. Se formó un sólido de tipo gel que se recogió sobre una frita de vidrio, lavando con dietil éter. Entonces se trituró el sólido con acetato de etilo, y finalmente acetonitrilo. Se formó un sólido amorfo que se recogió sobre una frita de vidrio, lavando con acetonitrilo. Se secó el sólido adicionalmente a alto vacío. Además, se concentró el filtrado de acetato de etilo a vacío. Entonces se trituró el aceite restante con acetonitrilo. Se formó un sólido amorfo y se recogió sobre una frita de vidrio, lavando con acetonitrilo. Se secó el sólido adicionalmente a alto vacío proporcionando 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolína como un sólido de color tostado. EM (ESI, ión pos.) m/z: 342,1 (M+1).

Etapa 4.

4-((6-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolína.

- 40 Se añadió ácido 3-fluorofenilborónico (0,092 g, 0,66 mmol) a una suspensión de 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolína (0,150 g, 0,44 mmol) en 2,5 ml de dimetilformamida, seguido por la adición de carbonato de potasio (0,18 g, 1,3 mmol) en 0,6 ml de agua. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,018 g, 0,022 mmol) y se purgó el matraz con argón, se selló y se calentó a 80°C durante cuatro horas. La purificación mediante MPLC (eluido con el 5 luego el 10% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el producto como un sólido blanquecino (78 mg, 44%). (ESI, ión pos.) m/z: 402,1 (M+H).

Método general B.

Ejemplo 2*4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina.

Etapa 1.

5 (6-fenil-[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-3-il)metanol.

Se sometió a reflujo una mezcla de 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (2,00 g, 10,7 mmol), ácido glicólico (0,825 g, 10,8 mmol), p-TsOH H₂O (2,55 g, 13,4 mmol) en PhMe (50 ml) durante 14 h. Se eliminó el PhMe a vacío. Se diluyeron los sólidos resultantes con agua (30 ml). Se llevó la mezcla a pH 10 con NaOH 2 N. Se aislaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar un sólido blanquecino que se usó sin purificación adicional. (ESI, ión pos.) m/z: 227,0 (M+H).

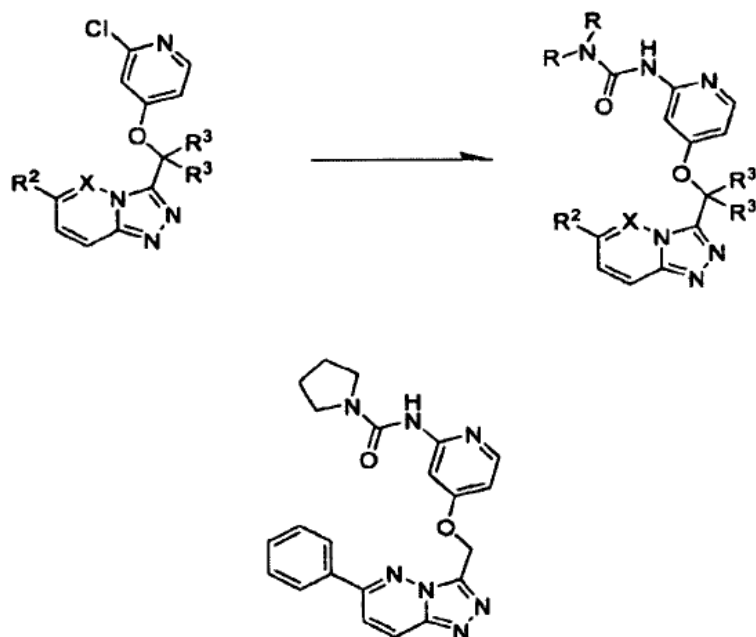
Etapa 2.

4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina.

Se añadió carbonato de cesio (335 mg, 1027 μ mol) a una mezcla de 4-cloroquinolina (465 mg, 2054 μ mol) y el alcohol anterior (112 mg, 685 μ mol) en DMSO (1,8 ml) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C bajo irradiación con microondas durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío.

La purificación mediante MPLC (CH₂Cl₂/MeOH+NH₄OH al 1%: de 100/0 a 95/5) proporcionó el compuesto del título. (ESI, ión pos.) m/z: 354,1 (M+H). Además de la reacción anterior, también puede utilizarse hidruro de potasio en DME de una manera similar.

Método general C.

Ejemplo 3*

N-(4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida.

Etapa 1.

5 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)piridin-2-amina.

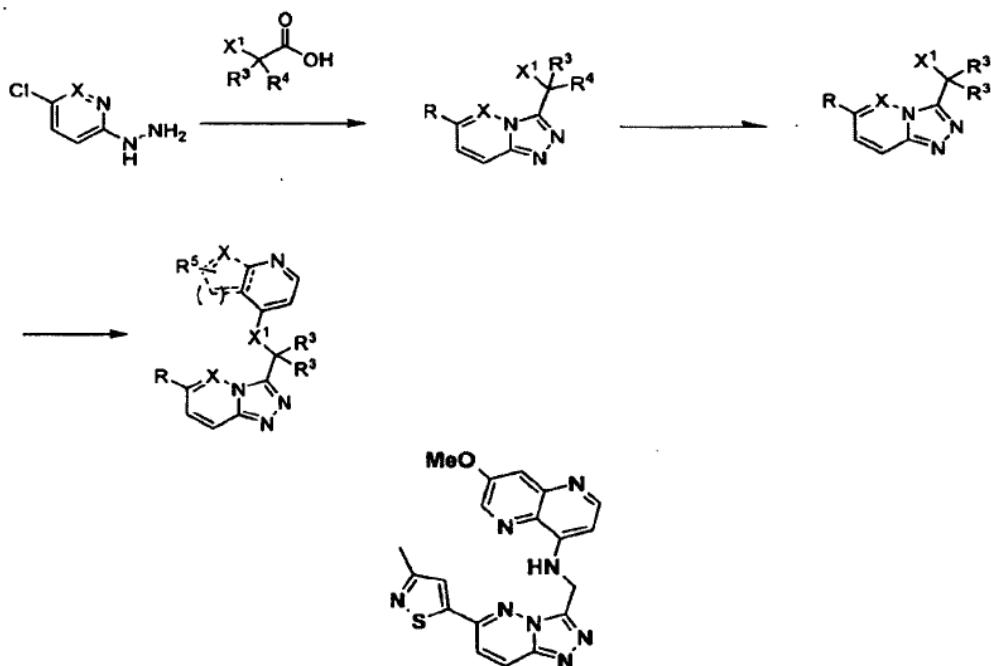
A un matraz purgado con argón se añadió carbonato de cesio (0,24 g, 0,73 mmol), 3-((2-cloropiridin-4-iloxi)metil)-5-fenil-3aH-pirazolo[4,3-b]piridina (0,0820 g, 0,24 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0056 g, 0,0061 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,0091 g, 0,015 mmol). Se llevó la mezcla a dioxano (8 ml) seguido por la adición de benzofenonaimina (0,049 ml, 0,29 mmol). Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 6 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de gel de sílice que se lavó con una gran cantidad de MeOH al 10% en CH₂Cl₂. Se concentró la mezcla resultante. Se reconstituyó la mezcla en THF (5 ml) y HCl 1 M (5 ml) y se permitió agitar durante 3 h, luego se concentró a presión reducida. Se trituró el residuo resultante con éter (3 x 20 ml) y se suspendió en carbonato de sodio al 9%. Se aisló el sólido mediante filtración y se utilizó sin purificación adicional. (ESI, ión pos.) m/z: 319,1 (M+H).

15 Etapa 2.

N-(4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida.

Al sólido resultante en THF (5 ml) se le añadió TRIETILAMINA (0,17 ml, 1,2 mmol) seguido por cloroformiato de fenilo (0,15 ml, 1,2 mmol). Se permitió que la mezcla se agitase durante 2 h. Se añadió pirrolidina (0,14 ml, 1,7 mmol) y se agitó durante 2 h adicionales. Se concentró la mezcla de reacción, se reconstituyó en DMSO y se purificó por medio de HPLC. (ESI, ión pos.) m/z: 416,2 (M+H).

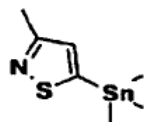
Método general D.



Ejemplo 4*

7-metoxi-N-((6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina

1) Preparación de 3-metil-5-trimetilstannil)isotiazol

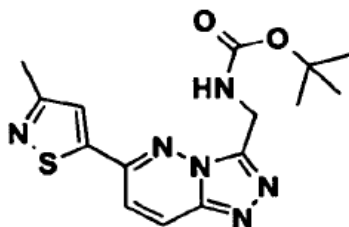


5

Se añadió butil-litio (1,6 M en hexanos, 18,9 ml, 30,3 mmol) a una disolución agitada de 3-metilisotiazol (2,73 g, 27,5 mmol) en THF (80 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min y se añadió gota a gota clorotrimetilestannano (1 M en THF, 27,5 ml, 27,5 mmol). Tras 1 h a -78°C durante 1 h, se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se continuó con el material (6,97 g) sin purificación adicional EM m/z = 264,1. Calc. para C₇H₁₃NSSn: 261,94.

10

2) Preparación de (6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

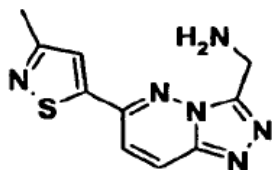


Se purgó un recipiente de presión con Ar y se cargó con (6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (5,00 g, 17,6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,807 g, 0,881 mmol), 2-diciclohexilfosfinobifenilo (0,618 g, 1,76 mmol). Se añadió DMF (50 ml), seguido inmediatamente por 3-metil-5-(trimetilestannil)isotiazol (6,46 g, 24,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 1 h. Se añadieron dos porciones más de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,807 g, 0,881 mmol) y 2-diciclohexilfosfinobifenilo (0,618 g, 1,76 mmol) cada hora durante las primeras dos horas de agitación. Entonces se agitó la reacción a 100°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (EtOAc/MeOH: de 100/0 a 90/10) proporcionó el compuesto del título (1,80 g, rendimiento del 30%). EM m/z = 347,1 [M+H]⁺. Calc. para C₁₅H₁₈N₆O₂S: 346,41.

15

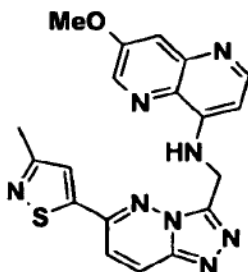
20

3) Preparación de (6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina



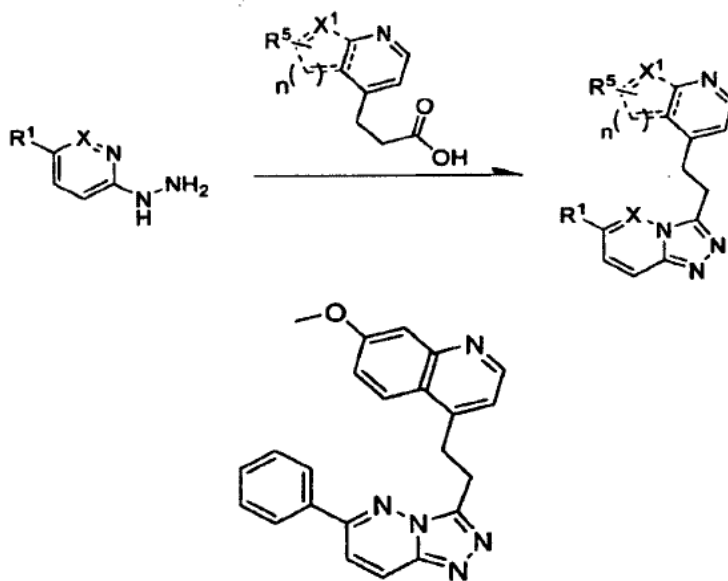
5 Se añadió ácido trifluoroacético (2889 μ l, 37505 μ mol) a una suspensión agitada de (6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (464 mg, 1339 μ mol) en DCM (10 ml) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 45 min y entonces se concentró a vacío. Se añadió NH_3 2 M en MeOH. La purificación mediante MPLC (DCM/MeOH+ NH_4OH al 1%) proporcionó el compuesto del título (226 mg, rendimiento del 69%). EM m/z = 247,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}$: 246,30.

4) 7-metoxi-N-((6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina



10 Se cargaron (6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina (548 mg, 2225 μ mol) y 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (576 mg, 2959 μ mol) en un vial de microondas. Se añadió 2-butanol (7 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 120°C bajo irradiación con microondas durante 8 h. Se añadió NH_3 2 M en MeOH. La purificación mediante MPLC (DCM/MeOH+ NH_4OH al 1%: de 100/0 a 90/10) proporcionó el compuesto del título (720 mg, rendimiento del 80%). EM m/z = 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{OS}$: 404,46.

15 Método general E.



Ejemplo 5*

7-metoxi-4-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina.

Etapa 1.

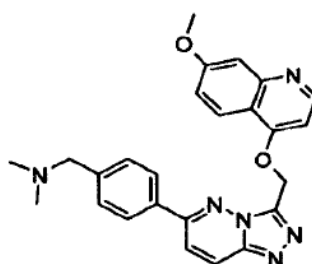
20 3-(7-metoxiquinolin-4-il)propanoato de etilo.

Se combinaron 4-cloro-7-metoxiquinolina (0,35 g, 2 mmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (0,05 g, 0,2 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,08 g, 0,09 mmol). Se purgó el recipiente de reacción y se lavó con nitrógeno tres veces, seguido por adición de bromuro de 3-etoxi-3-oxopropilzinc en THF (10 ml, 5 mmol, 0,5 M). Se trató con microondas la mezcla de reacción a 150°C durante 60 minutos. Tras la finalización, se añadió hidróxido de amonio (10 ml). Tras 30 minutos se filtró la mezcla y se repartió el filtrado entre agua y acetato de etilo. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó mediante MPLC con un gradiente del 20 al 50% de EtOAc en CH₂Cl₂. (ESI, ión pos.) *m/z*: 354,1 (M+H).

Etapas 2.

7-metoxi-4-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etil)quinolina.

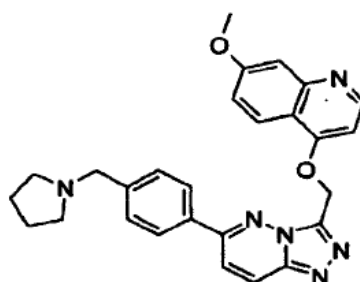
Se combinó 3-(7-metoxiquinolín-4-il)propanoato de etilo (156 mg, 0,60 mmol) con 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (115 mg, 0,62 mmol) y pTsOH·H₂O (140 mg, 0,72 mmol). La mezcla se trató con microondas a 150°C durante 60 minutos. Se llevó el residuo a DMSO y se purificó mediante HPLC y se neutralizó para producir el producto deseado como un sólido blanquecino. (ESI, ión pos.) *m/z*: 382,1 (M+H).



Ejemplo 6*

(4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina.

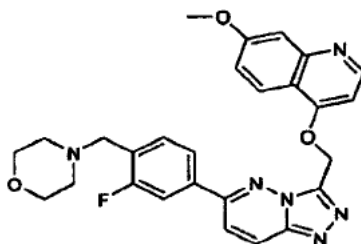
Se permitió que una mezcla de 4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)benzaldehído (preparado según el método general A) (0,150 g, 0,36 mmol) y dimetilamina, disolución 2,0 M en THF (0,36 ml, 0,73 mmol) en THF (5 ml) se agitara durante 20 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,15 g, 0,73 mmol) y se agitó durante 4 h. Se concentró. Se suspendió en DMSO, se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm. Se purificó en RPHPLC. Se tomaron las fracciones que contenían producto y se basificaron con carbonato de sodio al 9%. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Precipitó el producto y se aisló mediante filtración. EM *m/z* = 441,2 [M+1]⁺. Calc. para C₂₅H₂₄N₆O₂: 440,2.



Ejemplo 7*

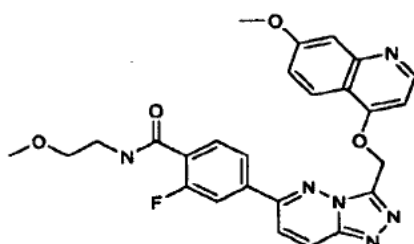
7-metoxi-4-((6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)metoxi)quinolina.

Preparada de una manera similar a (4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)fenil)-*N,N*-dimetilmetanamina.

**Ejemplo 8***

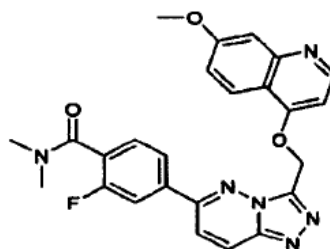
4-((6-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina.

- 5 Preparada de una manera similar a la 4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina anterior.

**Ejemplo 9***

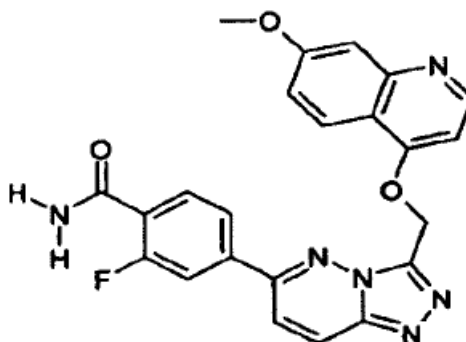
2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida.

- 10 Se calentó una mezcla de 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzoato de metilo (0,488 g, 1,06 mmol) (preparado según el método general A) e hidróxido de litio hidratado (0,223 g, 5,31 mmol) en THF (20 ml), agua (5 ml) y MeOH (5 ml) hasta 40°C durante 3 h. Se llevó a pH casi neutro con HCl 1 M. Se concentró. Se sometió a destilación azeotrópica con MeCN (20 ml) y PhMe (20 ml). Se usó sin purificación adicional.
- 15 Se permitió que una mezcla de 2-metoxietilamina (0,033 ml, 0,38 mmol), HATU (0,24 g, 0,62 mmol), base de Hunig (0,24 ml, 1,4 mmol), ácido 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzoico (0,153 g, 0,34 mmol) en DMF se agitara a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró. Se purificó en RPHPLC. Se tomaron las fracciones que contenían producto y se basificaron con carbonato de sodio al 9%. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se aisló el producto mediante filtración. Se secó a vacío. EM m/z = 503,2 [M+1]⁺. Calc. para C₂₆H₂₃FN₆O₄: 502,5.

**Ejemplo 10***

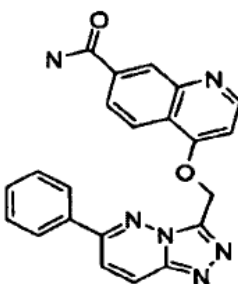
2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilbenzamida.

Preparada de una manera similar a 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida.

Ejemplo 11*

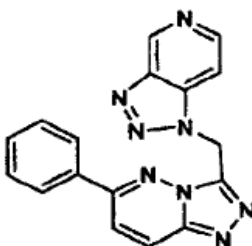
2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida.

- Preparada de una manera similar a 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida.

Ejemplo 12*

4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina-7-carboxamida.

- Se calentó una mezcla de 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina-7-carbonitrilo (0,300 g, 0,793 mmol) y ÁCIDO SULFÚRICO (3,00 ml, 56,3 mmol) a 90°C durante 30 min. Se extinguió sobre hielo y bicarbonato de sodio. Se aisló el sólido mediante filtración y se purificó en RPHPLC. Se trataron las fracciones que contenían producto con carbonato de sodio al 9%. Se eliminaron los compuestos volátiles. Precipitó el producto y se aisló mediante filtración. EM m/z = 397,1 [M+1]⁺. Calc. para C₂₂H₁₆N₆O₂: 396,4.

Ejemplo 13*

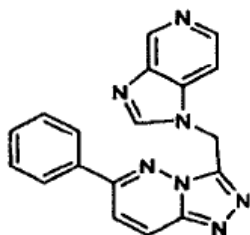
1-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina.

- Etapa 1. A una disolución de 2-(3-nitropiridin-4-ilamino)acetato de etilo (1,41 g, 6,26 mmol) (preparado según J. Med. Chem. (1991), 34, 2993.) en THF (10 ml), MeOH (10 ml) y agua (5 ml) a 0°C se le añadió hidróxido de litio, monohidratado (0,522 ml, 18,8 mmol). Se agitó a 0°C durante 30 min. Se acidificó hasta pH 4 con HCl conc. Se concentró. Se sometió a destilación azeotrópica con MeCN (40 ml) seguido por PhMe (30 ml). Se llevó a DMF (30 ml). Se añadieron 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (1,17 g, 6,26 mmol), diisopropiletilamina (3,27 ml, 18,8 mmol) seguido por HATU (3,57 g, 9,39 mmol). Se agitó durante 30 min. Se concentró. Se repartió entre DCM (30 ml) y agua (30 ml). Se filtró y se aisló el material sólido. Se lavó con agua (10 ml) y DCM (10 ml). Se secó a vacío. EM m/z = 366,1 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₅N₇O₃: 365,4.
- Etapa 2. A una mezcla de 2-(3-nitropiridin-4-ilamino)-N'-(6-fenilpiridazin-3-il)acetohidrazida (0,663 g, 1,81 mmol), trifenilfosfina (0,952 g, 3,63 mmol) y trimetilsililazida (0,482 ml, 3,63 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente

se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,715 ml, 3,63 mmol). Se calentó hasta ~70°C durante 30 min. Se completó la reacción. Se concentró. Se purificó sobre gel de sílice. Del 0 al 7% de MeOH en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 1%. EM m/z = 348,1 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₃N₇O₂: 347,3.

5 Etapa 3. A una mezcla de 3-nitro-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)piridin-4-amina (0,373 g, 1,07 mmol) en THF (10 ml), MeOH (5 ml), EtOH (10 ml) se le añadió níquel Raney (húmedo, lavado, ~1 g húmedo). Se agitó durante 20 min. Se completó la reacción. Se filtró a través de un acrodisco de 0,45 µm. Se concentró. Se usó sin purificación adicional. EM m/z = 318,1 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₅N₇: 317,4.

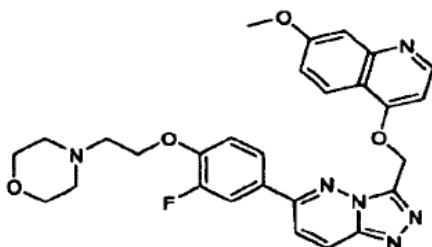
10 Etapa 3. A una disolución de N4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)piridin-3,4-diamina (0,0640 g, 0,202 mmol) en HOAc (5 ml) se le añadió nitrito de sodio (0,0153 g, 0,222 mmol) en agua (2 ml). Se agitó durante 1 h. Se concentró. Se llevó a DMSO y se purificó en RPHPLC. Se tomaron las fracciones que contenían producto y se basificaron con carbonato de sodio al 9% y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Precipitó el producto y se aisló mediante filtración. EM m/z = 329,2[M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₂N₈: 328,3.



Ejemplo 14*

15 3-((1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina.

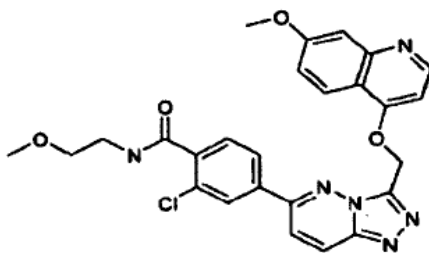
Se calentó una mezcla de N4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)piridin-3,4-diamina (0,0650 g, 0,20 mmol), ortoformiato de trietilo (5,0 ml, 30 mmol) y p-TsOH (0,0039 g, 0,020 mmol) a 60°C. Tras 2 h se completó la reacción. Se concentró la reacción. Se llevó a DMSO y se purificó en RPHPLC. Se trataron las fracciones que contenían producto con carbonato de sodio al 9% y se eliminaron los compuestos volátiles. Se recogió el producto mediante filtración. EM m/z = 328,1 [M+1]⁺. Calc. para C₁₈H₁₃N₇: 327,3.



Ejemplo 15*

4-((6-(3-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona.

25 A una mezcla de 4-(2-hidroxietil)morfolina (0,0964 ml, 0,788 mmol), trifenilfosfina (0,238 g, 0,909 mmol), 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenol (0,253 g, 0,606 mmol) (preparado según el método general A) en THF (10 ml) se le añadió DEAD (0,144 ml, 0,909 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró. Se purificó en RPHPLC. Se trataron las fracciones que contenían producto con carbonato de sodio al 9%. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Precipitó el producto y se aisló mediante filtración. EM m/z = 531,2 [M+1]⁺. Calc. para C₂₈H₂₇N₆O₄: 530,5.

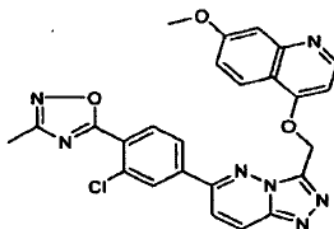


30

Ejemplo 16*

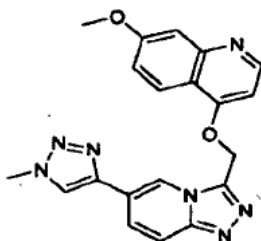
2-Cloro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida.

Preparada de una manera similar a 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida. EM m/z = 519,1 [M+1]⁺. Calc. para C₂₆H₂₃ClN₆O₄: 518,9.

Ejemplo 17*

4-((6-(3-cloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona.

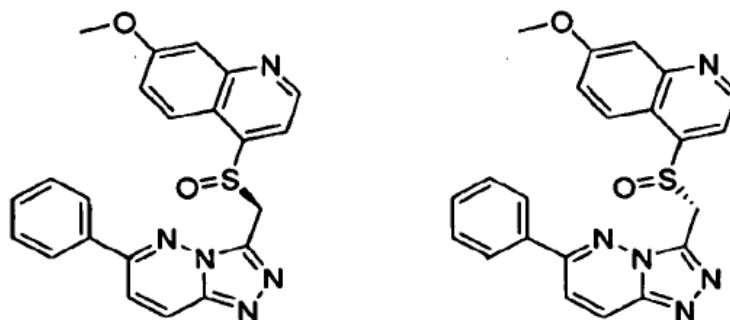
Se llevaron HATU (0,370 g, 0,974 mmol) y ácido 2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzoico (0,300 g, 0,650 mmol) a DMF (5 ml). Se añadió base de Hunig (0,339 ml, 1,95 mmol). Se agitó durante 10 min. Se añadió (Z)-N'-hidroxiacetamida (0,289 g, 3,90 mmol). Se agitó durante 30 min adicionales. Se eliminó la DMF a vacío. Se suspendió en agua. Se aisló el producto mediante filtración. Se permitió que el sólido resultante se secase a vacío. Se dividió en 3 porciones y se llevaron por separado a dioxano (4 ml) en un tubo de microondas y se calentaron durante 12 min a 150°C. Se combinaron las 3 reacciones. Se concentró. Se purificó en RPHPLC. Se tomaron las fracciones que contenían producto y se basificaron con carbonato de sodio al 9%. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Precipitó el producto y se aisló mediante filtración. EM m/z = 500,0 [M+1]⁺. Calc. para C₂₅H₁₈ClN₇O₃: 499,1.

Ejemplo 18

7-metoxi-4-((6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)quinolina.

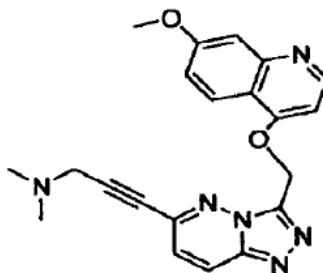
Etapa 1. Se llevaron tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (0,0377 g, 0,130 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,0594 g, 0,0649 mmol), trimetilsililacetileno (1,82 ml, 13,0 mmol), 4-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (0,500 g, 1,30 mmol) a dioxano (10 ml) y trietilamina (3 ml). Se añadió CuI. Se sellaron en un tubo y se calentaron a 80°C durante 3 h. Se concentraron. Se llevaron a MeOH y se añadió carbonato de potasio sólido (gran exceso). Se permitió que se agitaran durante 30 min. Se filtraron a través de un tapón de Celite y se concentraron. Se llevaron a MeOH al 10% en DCM y se filtraron a través de un tapón de gel de sílice para proporcionar 4-((6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona. EM m/z = 331,0 [M+1]⁺. Calc. para C₁₉H₁₄N₄O₂: 330,3.

Etapa 2. A una mezcla de 4-((6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (0,200 g, 0,605 mmol), trimetilsililmetilazida (0,156 g, 1,21 mmol), ascorbato de sodio (0,240 g, 1,21 mmol) en THF (4 ml) y agua (1 ml) se le añadió 1 gota de una disolución de sulfato de cobre (0,00966 g, 0,0605 mmol). Se agitó durante 1 h. Se concentró. Se suspendió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se llevó la mezcla en bruto a DMF (4 ml). Se añadió fluoruro de cesio (0,368 g, 2,42 mmol) y se calentó hasta 60°C durante 1 h. Se concentró. Se purificó en RPHPLC. Se trataron las fracciones que contenían producto con carbonato de sodio al 9% y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Precipitó el producto de disolución y se aisló mediante filtración. EM m/z = 388,1 [M+1]⁺. Calc. para C₂₀H₁₇N₇O₂: 387,4.



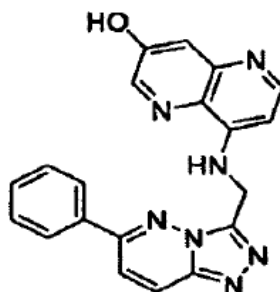
Ejemplo 19*

(R/S)-7-metoxi-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilsulfenil)quinolina. En un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo N₂ se disolvió 7-metoxi-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metiltio)quinolina (preparada según el método general B) (220 mg, 551 μmol) en 5,5 ml de DCM, luego se enfrió a -78°C y se trató con m-CPBA sólido (77%) (124 mg, 716 μmol), luego se calentó lentamente hasta a lo largo de 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, luego se neutralizó con NaHCO₃ (sat.). Se extrajo la fase acuosa 3X con DCM, luego se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla en bruto mediante MPLC (ISCO) con DCM/DCM:MeOH:NH₄OH de (90:10:1)100:0 a 90:10 para proporcionar 7-metoxi-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilsulfenil)quinolina (109 mg, rendimiento del 47,6%) como un sólido blanco. EM m/z = 415,1 [MH-I]⁺. Calc. para C₂₂H₁₇N₅O₂S: 416,0.



Ejemplo 20*

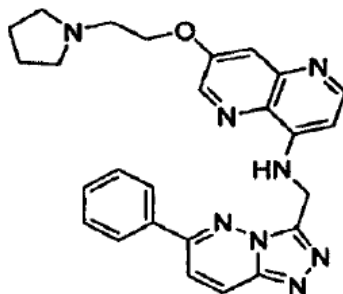
3-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina. En un tubo sellado de 10 ml bajo N₂ se disolvieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (41 mg, 59 μmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (97 mg, 1170 μmol), 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina (preparado según el método general A) (200 mg, 585 μmol), TRIETILAMINA (1631 μl, 11704 μmol) y YODURO DE COBRE (I) (11 mg, 59 μmol) en 3 ml de MeCN, luego se agitó y se calentó a 80°C durante 10 h. Se purificó directamente la mezcla de reacción en bruto mediante MPLC (ISCO) con DCM/DCM:MeOH:NH₄OH (90:10:1) 95:5 para proporcionar 3-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (26 mg, rendimiento del 11%) como un sólido amarillo. EM m/z = 388,2 [M+1]⁺. Calc. para C₂₁H₂₀N₆O₂: 389,2.



Ejemplo 21*

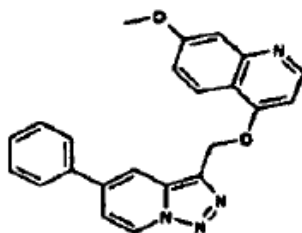
8-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol. En un tubo sellado de 25 ml se disolvió 7-metoxi-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina (preparado según el método general D) (300 mg, 782 μmol) en 5 ml de HBr concentrado, luego se agitó y se calentó a 100°C durante 48 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y H₂O, luego se neutralizó con NaOH (1 N) hasta pH neutro. Se extrajo la fase acuosa 3X con DCM, luego se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la

mezcla en bruto mediante MPLC (ISCO) con DCM:MeOH:NH₄OH (90:10:1) y entonces se trituró con EtOH caliente para proporcionar 8-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol (230 mg, rendimiento del 79,6%) como un sólido de color tostado. EM m/z = 369,1 [M+1]⁺. Calc. para C₂₀H₁₅N₇O: 370,0.



5 Ejemplo 22*

N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1,5-naftiridin-4-amina. En un tubo sellado de 10 ml bajo N₂ se disolvieron CARBONATO DE CESIO (221 mg, 677 μmol), 8-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol (50 mg, 135 μmol), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (46 mg, 271 μmol) y YODURO DE SODIO (41 mg, 271 μmol) en 1 ml de DMSO, luego se agitó y se calentó a 75°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo la fase acuosa 3X con DCM, luego se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla en bruto mediante MPLC (ISCO) con DCM/DCM:MeOH:NH₄OH de (90:10:1)100:0 a 90:10 para proporcionar N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1,5-naftiridin-4-amina (7 mg, rendimiento del 11%) como un sólido amarillo. EM m/z = 466,2 [M+1]⁺. Calc. para C₂₆H₂₆N₈O: 467,0.



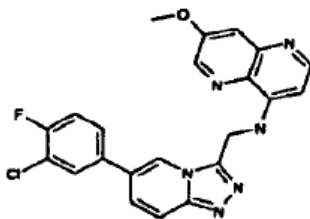
15 Ejemplo 23*

7-metoxi-4-((5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)metoxi)quinolina

a) [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de 5-fenilo. A una disolución de 2-(4-fenilpiridin-2-il)acetato de metilo (véase Lohse, O.; Thevenin, P.; Waldvogel, E. Synlett 1999, 1, 45-48) (0,504 g, 2,22 mmol) en 12 ml de CH₃CN se le añadió DBU (0,501 ml, 3,33 mmol) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. A la disolución, se le añadió 4-acetamidobencenosulfonilazida (0,533 g, 2,22 mmol) y se permitió que la mezcla se calentase hasta ta. Se agitó la mezcla a ta durante 5 h, luego se evaporó. Se diluyó el residuo con CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se obtuvo el compuesto del título tras purificación por medio de cromatografía ultrarrápida.

b) (5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol. A una suspensión enfriada (baño de hielo) de tetrahidroaluminato de litio (0,0929 g, 2,45 mmol) en 2 ml de THF (anhidro) se le añadió lentamente una disolución de 5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (0,310 g, 1,22 mmol) en 20 ml de THF (la temp. interna permaneció <20°C). Se permitió que la mezcla se agitase en el baño de hielo 10 minutos. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO₃ sat., se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se filtró. La fase acuosa tenía todavía actividad uv de modo que se añadieron una disolución de sal de Rochelle y EA y se agitó la mezcla 30 min. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se combinó con la porción principal y se evaporó. Se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo.

c) 7-metoxi-4-((5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)metoxi)quinolina. Se cargó un tubo sellable con Pd₂dba₃ (0,219 g, 0,239 mmol), di-terc-butil(1-(naftalen-1-il)naftalen-2-il)fosfina (0,190 g, 0,477 mmol), (5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol (0,215 g, 0,955 mmol), 4-cloro-7-metoxiquinolina (0,222 g, 1,15 mmol), Cs₂CO₃ (0,622 g, 1,91 mmol) y dioxano (3 ml). Se cubrió el tubo con un manto de N₂, se selló y se calentó a 100°C durante 45 min. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta ta y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 1% de NH₄OH en MeOH en CH₂Cl₂. Se recogió el compuesto del título como un sólido de color tostado. M/Z = 405,1 [M+Na], calc. 382,415 para C₂₃H₁₈N₄O₂.



Ejemplo 24

N-((6-(3-Cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina.

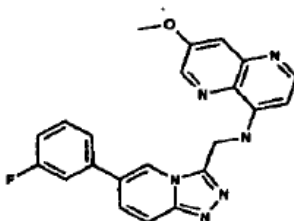
5 a) N'-(5-Bromopiridin-2-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)acetohidrazida. Se enfrió una suspensión de 1-(5-bromopiridin-2-il)hidrazina (4,00 g, 21 mmol), ácido 2-(terc-butoxicarbonil)acético (3,7 g, 21 mmol) y HATU (12 g, 32 mmol) en 50 ml de CH₃CN hasta -78 (precipita un sólido impidiendo la agitación). Se retiró el matraz del baño gradualmente para permitir que se calentase. Cuando se reanudó la agitación, se añadió trietilamina (8,9 ml, 64 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h, luego se evaporó. Se disolvió el residuo con CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera, y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó la mezcla por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en hexanos. Se recogió el compuesto del título como un aceite amarillo.

15 b) (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo. A una disolución de N'-(5-bromopiridin-2-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)acetohidrazida (2,2 g, 6,4 mmol) en THF (30 ml) se le añadió trifenilfosfina (2,5 g, 9,6 mmol) y TMS azida (1,3 ml, 9,6 mmol). Se añadió gota a gota DEAD (1,8 ml, 11 mmol) rápidamente y se calentó la mezcla a 55°C 1 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se purificó la mezcla por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en CH₂Cl₂. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color tostado (664 mg, 32%).

20 c) N-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metoxi-1, 5-naftiridin-4-amina. A una suspensión de (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (0,900 g, 2,75 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió TFA (0,848 ml, 11,0 mmol) y se agitó la mezcla a ta. Tras 30 minutos se añadió TFA adicional (0,848 ml, 11,0 mmol), y se agitó la mezcla a ta 2 h más, luego se concentró. Se llevó el residuo a 2-butanol (5 ml) y se combinó con 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (0,535 g, 2,75 mmol) en un recipiente de microondas de 5 ml. Se selló el recipiente y se calentó la mezcla en el microondas durante 10 min a 120°C con una preagitación de 60 s. Se concentró la mezcla, se diluyó con DCM y se agitó con NaOH 2 N (pH 14) durante 30 minutos. Se filtró el sólido para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis.

30 d) N-((6-(3-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina. Se cargó un tubo sellable con aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,064 g, 0,078 mmol), N-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina (0,120 g, 0,31 mmol), ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (0,057 g, 0,33 mmol), NaHCO₃ sat. (0,75 ml, >0,69 mmol) y dioxano (2 ml). Se selló el recipiente y se calentó la mezcla a 80 durante 2,5 h. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta ta y se diluyó con agua, provocando que precipitara un sólido de color tostado. Se añadió CH₂Cl₂ (1 ml) y se filtró el sólido. Se obtuvo el compuesto del título tras purificación por medio de cromatografía ultrarrápida (usando un gradiente de MeOH en CH₂Cl₂) como un sólido de color tostado. M/Z = 435,1 [M+H], calc. 434,8604 para C₂₂H₁₆ClFN₆O.

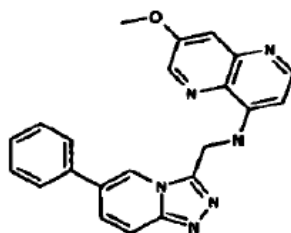
35 Se prepararon los siguientes compuestos usando el mismo método que se describió para N-((6-(3-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina :



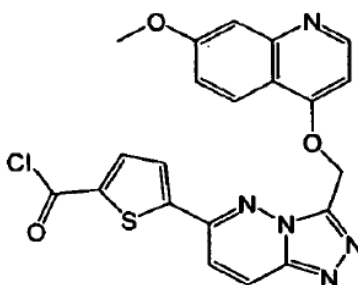
Ejemplo 25

N-((6-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina. M/Z = 401,2

[M+H], calc. 401,4153 para C₂₂H₁₇FN₆O.

Ejemplo 26

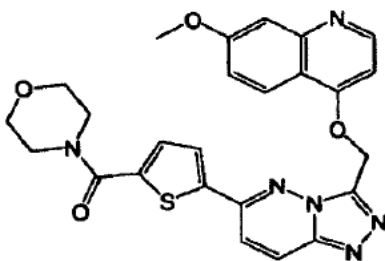
7-metoxi-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina. M/Z = 383,2 [M+H]⁺, calc. 382,4252 para C₂₂H₁₈N₆O.



5

Cloruro de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofeno-2-carbonilo: A una suspensión de ácido 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofeno-2-carboxílico (preparado según el método general A) (0,500 g, 1,15 mmol) en diclorometano a 0°C se le añadió cloruro de tionilo (1,26 ml, 17,3 mmol) gota a gota. Se añadieron tres gotas de DMF y se agitó la disolución a temp. ambiente durante tres horas. Se concentró la disolución hasta dar un residuo marrón y se continuó con el mismo sin purificación adicional.

10

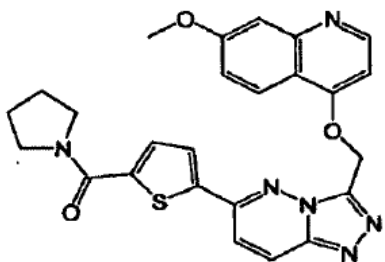
Ejemplo 27*

(5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofen-2-il)(morfolino)metanona:

A una disolución de cloruro de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofeno-2-carbonilo (0,260 g, 0,58 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,15 ml, 0,86 mmol) y morfolina (0,15 ml, 1,7 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante dos horas, luego se concentró a vacío. Se purificó el residuo marrón por medio de cromatografía MPLC (eluido con el 0-5% de metanol en diclorometano) para producir el producto como un sólido de color tostado. EM m/z = 503,0 [M+1]⁺. Calc. para C₂₅H₂₂N₆O₄S: 502,1.

15

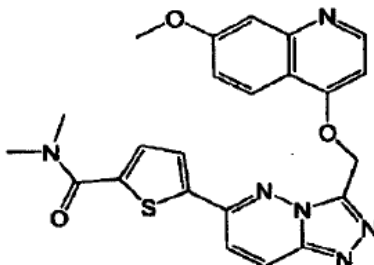
20



Ejemplo 28*

(5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofen-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona:

Preparada mediante un método similar a (5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofen-2-il)(morfolino)metanona. EM m/z = 487,1 [M+1]⁺. Calc. para C₂₅H₂₂N₆O₃S: 486,2

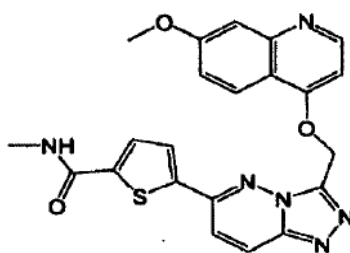


5

Ejemplo 29*

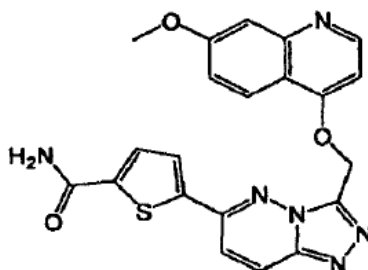
5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida: A una disolución de cloruro de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofeno-2-carbonilo (0,260 g, 0,58 mmol) en diclorometano se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,20 ml, 1,2 mmol) y dimetilamina (1,4 ml, 2,9 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante una hora, luego se concentró a vacío. Se trituró el residuo con agua y se filtró; se trituró el precipitado resultante con acetonitrilo y se filtró para producir el producto como un sólido blanquecino. EM m/z = 461,0 [M+1]⁺. Calc. para C₂₃H₂₀N₆O₃S: 460,1.

10

Ejemplo 30*

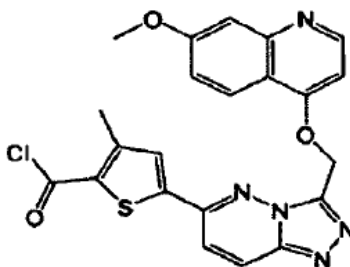
5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N-metiltiofeno-2-carboxamida: Preparada mediante un método similar a (5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofen-2-il)(morfolino)metanona. EM m/z = 447,0 [M+1]⁺. Calc. para C₂₂H₁₈N₆O₃S: 446,1

15

Ejemplo 31*

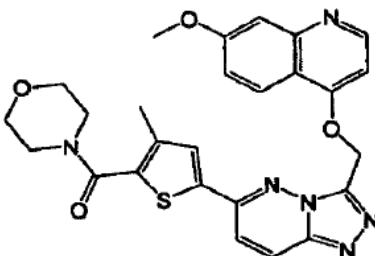
5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofeno-2-carboxamida: Preparada mediante un método similar a (5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofen-2-il)(morfolino)metanona. EM m/z = 433,0 [M+1]⁺. Calc. para C₂₁H₁₆N₆O₃S: 432,1.

20



Cloruro de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metiltiofeno-2-carbonilo:

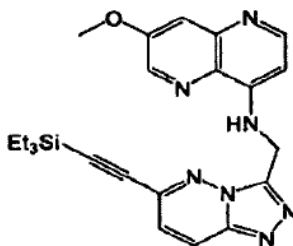
- 5 A una suspensión de ácido 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metiltiofeno-2-carboxílico (preparado mediante el método general A) (0,150 g, 0,335 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,734 ml, 10,1 mmol y DMF (1 gota). Se agitó la disolución a temp. ambiente durante tres horas, luego se concentró y se continuó con la misma sin purificación adicional.



Ejemplo 32*

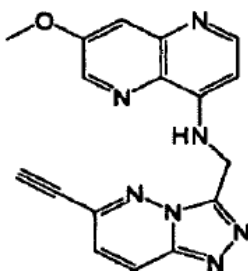
(5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metiltiofen-2-il)(morfolino)metanona:

- 10 A una disolución de cloruro de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metiltiofeno-2-carbonilo (0,100 g, 0,21 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C se le añadió morfina (0,19 g, 2,1 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente veinte minutos, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía MPLC (eluida con el 3% de metanol en diclorometano) para producir un sólido amarillo. La trituración en acetonitrilo y filtración proporcionó el producto como un sólido blanco. EM m/z = 517,2 [M+1]⁺. Calc. para C₂₆H₂₄N₆O₄S: 516,2.



- 15 7-metoxi-N-((6-(2-(trietilsilil) etinil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina:

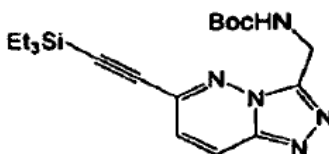
- 20 A un vial de presión purgado con argón (15 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (0,0070 g, 0,037 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,012 g, 0,015 mmol), N-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina (0,050 g, 0,15 mmol) y trietil(etinil)silano (0,13 ml, 0,73 mmol) en acetonitrilo (2 ml) seguido por trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol). Se selló el vial y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución y se purificó mediante MPLC (eluida con el 0-10% de (DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1)) para producir el producto como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 446,1 [M+1]⁺. Calc. para C₂₃H₂₇N₇OSi: 445,2.



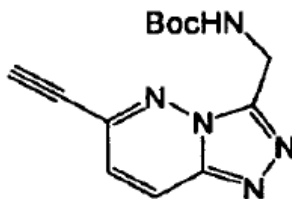
Ejemplo 33*

N-((6-ethynyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)methyl)-7-methoxy-1,5-naftiridin-4-amina:

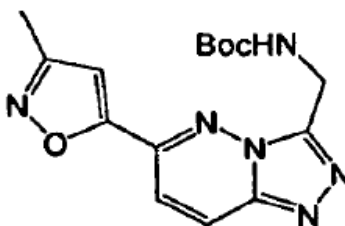
A una disolución de 7-metoxi-N-((6-(2-(trietilsilil)etnil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina (0,360 g, 0,808 mmol) en ácido acético (8 ml) se le añadió TBAF (1,21 ml, 1,21 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se añadió TBAF adicional (1,21 ml, 1,21 mmol) y se calentó la mezcla hasta 50°C durante cinco horas. Se concentró la mezcla y se purificó por medio de MPLC (eluida con el 0-10% de (NH₄OH:MeOH:DCM 1:10:90) en diclorometano) para producir el producto como un sólido blanquecino. EM m/z = 332,0 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₁₃N₇O: 331,1.



(6-(2-(trietilsilil)etnil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l purgado con argón con (6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (12,00 g, 42,3 mmol), aducto de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (3,45 g, 4,23 mmol), yoduro de cobre (2,01 g, 10,6 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió acetonitrilo (400 ml) seguido por trietil(etnil)silano (37,9 ml, 211 mmol). Tras agitar, la mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro. Se añadió trietilamina (177 ml, 1269 mmol) por medio de una cánula a lo largo de cinco minutos. Las primeras gotas dieron como resultado un cambio de color a amarillo claro/naranja. Al final de la adición, la mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro de nuevo. Tras agitar a 50°C durante una hora, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (ISCO, EtOAc/MeOH: de 100/0 a 90/10) proporcionó el producto deseado. Se continuó con el material sin purificación adicional. EM m/z = 388,3 [M+1]⁺. Calc. para C₁₉H₂₉N₅O₂Si: 387,2.

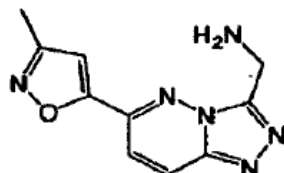


(6-ethynyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo: Se añadió fluoruro de potasio (2 M en agua, 27,6 ml, 55,3 mmol) a una suspensión agitada de 6-(2-(trietilsilil)etnil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (3,57 g, 9,21 mmol) en acetonitrilo (56 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió roja oscura inmediatamente, y se agitó a temp. ambiente durante veinte minutos hasta que se completó. Se concentró la mezcla a vacío, se trituró con agua y se filtró para producir el producto como un sólido marrón (2,46 g). EM m/z = 274,1 [M+1]⁺. Calc. para C₁₃H₁₅N₅O₂: 273,1.



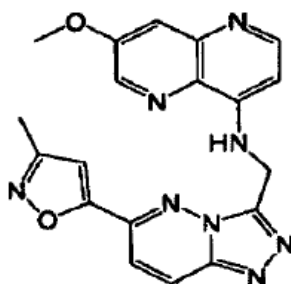
(6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo:

- 5 A una disolución de nitroetano (1,02 ml, 14,3 mmol) en benceno (50 ml) se le añadió isocianato de fenilo (3,12 ml, 28,5 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante veinte minutos seguido por la adición de (6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (3,00 g, 11,0 mmol) y trietilamina (0,0765 ml, 0,549 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante seis horas, luego a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó el precipitado marrón resultante con benceno adicional. Se concentró el filtrado para producir el producto como un sólido negro. EM m/z = 331,1 [M+1]⁺. Calc. para C₁₅H₁₈N₆O₃: 330,1.



(6-(3-metilisoaxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina:

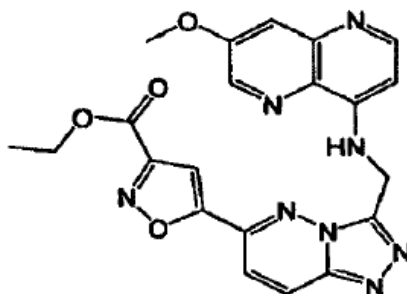
- 10 A una disolución de (6-(3-metilisoaxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (3,63 g, 11,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (16,9 ml, 220 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Se concentró la mezcla, se llevó a una disolución de amoníaco en metanol (2,0 M) y se purificó mediante cromatografía MPLC (eluida con el 0-10% de (NH₄OH:MeOH:DCM 1:10:90) en DCM) para producir el producto como un sólido marrón. EM m/z = 230,8 [M+1]⁺. Calc. para C₁₀H₁₀N₆O: 230,1.



15 Ejemplo 34*

7-metoxi-N-((6-(3-metilisoaxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina:

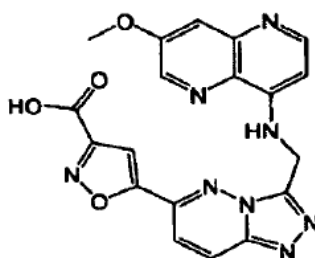
- 20 A un vial de microondas (10-20 ml) se le añadió (6-(3-metilisoaxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina (1,00 g, 4,34 mmol) y 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (1,10 g, 5,65 mmol) en 2-butanol (12 ml). Se agitó la suspensión a 120°C bajo irradiación con microondas durante cuatro horas. Se concentró la mezcla y se llevó a amoníaco en metanol (2,0 M), luego se purificó mediante cromatografía MPLC (eluida con el 0-10% de metanol en diclorometano) para producir el producto como un sólido de color tostado. EM m/z = 389,0 [M+1]⁺. Calc. para C₁₉H₁₆N₈O₂: 388,1.



Ejemplo 35*

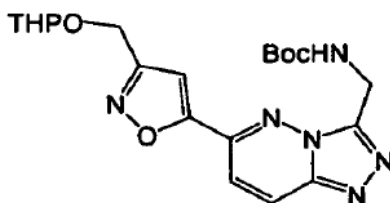
25 5-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo

Preparado mediante un método similar a 7-metoxi-N-((6-(3-metilisoaxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina. EM m/z = 446,6 [M+1]⁺. Calc. para C₂₁H₁₈N₈O₄: 446,2.



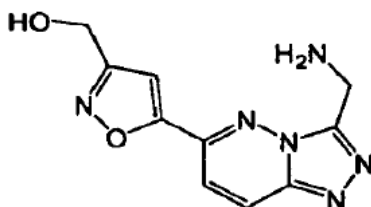
Ejemplo 36*

Ácido 5-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)isoxazol-3-carboxílico: A una disolución de 5-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,045 g, 0,10 mmol) en metanol (1 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de sodio (6 M, 0,050 ml, 0,30 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante dos horas, luego se concentró y se diluyó con agua (2 ml). Se añadió gota a gota HCl 2 M hasta que se observó precipitación, se recogió el sólido de color tostado mediante filtración. Se llevó el sólido a isopropanol y se calentó hasta 100°C. Se enfrió la suspensión resultante hasta temperatura ambiente y se filtró para producir el producto como un sólido de color tostado. EM m/z = 418,6 [M+1]⁺. Calc. para C₁₉H₁₄N₈O₄: 418,1.

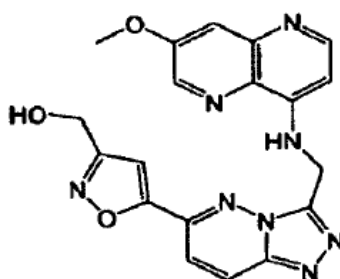


(6-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo:

Preparado mediante un método similar a (6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo. EM m/z = 430,7 [M+1]⁺. Calc. para C₂₀H₂₆N₆O₅: 430,2.



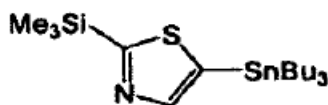
(5-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)isoxazol-3-il)metanol: A una disolución de (6-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)isoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (4,73 g, 11,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (16,9 ml, 220 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, luego se concentró, se llevó a amoníaco 2,0 M en metanol y se purificó mediante cromatografía MPLC (eluida con el 0-10% de (NH₄OH:MeOH:DCM 1:10:90) en DCM) para producir el producto como un sólido de color tostado. EM m/z = 246,9 [M+1]⁺. Calc. para C₁₀H₁₀N₆O₂: 246,1.



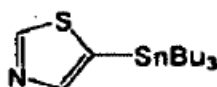
Ejemplo 37*

(5-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)isoxazol-3-il)metanol:

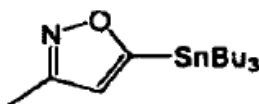
Preparado mediante un método similar a 7-metoxi-N-((6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina. EM m/z = 404,6 [M+1]⁺, Calc. para C₁₉H₁₆N₈O₃: 404,1.



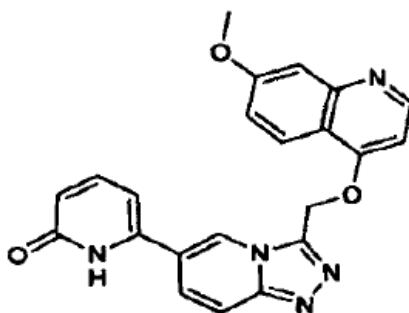
5 5-(tributylestannil)-2-(trimetilsilil)thiazol: A una disolución agitada de butil-litio (0,763 ml, 1,91 mmol) en dietil éter (10 ml) a -78°C se le añadió gota a gota a lo largo de 30 minutos una disolución de 2-(trimetilsilil)thiazol (0,300 ml, 1,91 mmol) en éter (5 ml). Se agitó la disolución a -78°C durante una hora, seguido por la adición de clorotrimetilestannano (1,59 ml, 1,59 mmol) en THF a lo largo de 15 minutos. Tras una hora adicional a -78°C, se lavó la disolución con bicarbonato saturado y se extrajo con dietil éter. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio y se filtraron, luego se concentró a vacío para producir el producto como un aceite incoloro.



10 5-(tributylestannil)thiazol: A una disolución de 2-(trimetilsilil)-5-(tributylestannil)thiazol (0,509 g, 1,6 mmol) en 5 ml de THF se le añadió HCl 2 N (1,0 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante una hora. Se diluyó la disolución con dietil éter y se lavó con bicarbonato de sodio. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio y se filtraron, luego se concentraron para producir el producto como un aceite incoloro.

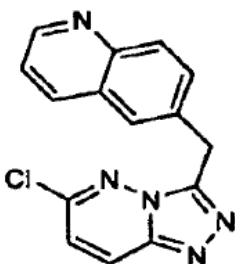


15 3-metil-5-(tributylestannil)isoxazol: A una disolución de nitroetano (0,0952 ml, 1,33 mmol) en benceno (2 ml) se le añadió isocianato de fenilo (0,291 ml, 2,66 mmol). Se agitó la disolución a 50°C durante diez minutos seguido por la adición de trietilamina (0,00925 ml, 0,0666 mmol) y tributil(etinil)estannano (0,365 ml, 1,27 mmol). Se dejó la mezcla agitando a 50°C durante la noche. Se diluyó la disolución con agua y se filtró a través de un tapón de Celite, se extrajo el filtrado resultante con tolueno. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio y se filtraron, luego se concentraron para producir el producto como un aceite amarillo.

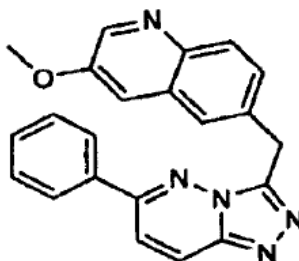


Ejemplo 38

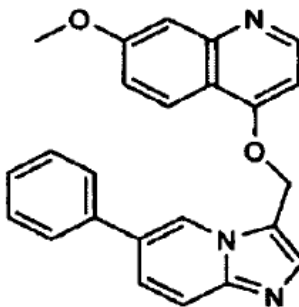
25 En un recipiente de presión, se añadió HCl 3 N (1,2 ml, 3,5 mmol) a 4-((6-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (0,071 g, 0,18 mmol) en dioxano (0,60 ml). Entonces se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 3,5 h. Se añadió HCl concentrado (0,300 ml, 9,9 mmol) y se calentó la reacción a 100°C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, y luego se secó a alto vacío. Se añadió trietilamina (0,74 ml, 5,3 mmol) al compuesto y se permitió que se agitara durante una hora hasta que la base libre precipitó de la disolución. Se disolvió el compuesto parcialmente en DCM/MeOH, sin embargo, se disolvió completamente tras la adición de DMSO caliente. Se purificó el compuesto por medio de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con el 0-10% de MeOH/NH₄OH en DCM. Se sonicó el compuesto en DCM y se filtró para eliminar la sal de clorhidrato de trietilamina, y produjo 6-(3-((7-metoxiquinolona-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piridin-2(1H)-ona.

Ejemplo 39*6-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolina.

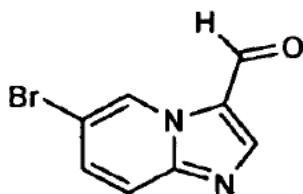
Se calentó una mezcla de 1-(6-cloropiridazin-3-il)hidrazina (1,67 g, 12 mmol), ácido 2-(quinolin-6-il)acético (1,65 g, 8,8 mmol) y HCl (2000 μ l, 24 mmol) en un baño de aceite a 110°C durante 20 min antes de que se calentara en un microondas (Personal Chemistry) a 180°C y 15 min. Se extinguió la mezcla con una disolución de NaOH (1,2 g, 5 ml) lentamente hasta que la suspensión tenía pH neutro. Se filtró la mezcla y se lavó con H₂O (2x 5 ml). Se obtuvo un sólido marrón (2,2 g). Se trató el sólido con Na₂CO₃ acuoso (3 g, 20 ml, pH 11) y se calentó a 50°C durante 30 min. Se enfrió la mezcla azul hasta temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó el sólido negro con H₂O y se liofilizó para dar el producto. CLEM: calc. para C₁₅H₁₀ClN₅: 295,1; hallado 296,1 (M+1).

Ejemplo 40*3-metoxi-6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolina.

Se calentó una mezcla de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)acetato de terc-butilo (148 mg) y 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (126 mg) en HCl (conc., 0,3 ml) a 100°C durante 5 min y se sometió a calentamiento con microondas (180°C, 15 min). Se extinguió el lodo amarillo con NaOH (5 N, 1 ml). Se filtró la mezcla rosa y se lavó con NaOH (1 N, 1 ml), H₂O (2 ml). Se suspendió el sólido en DMF (2 ml)-DCM (2 ml). Se añadió MeI (0,2 ml) seguido por la adición de NaOH (2 N, 1 ml). Tras 2 h, se repartió la mezcla entre DCM (10 ml) y Na₂SO₃ acuoso (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentró y se purificó en sílice (el 1-15% de MeOH en DCM) para dar el producto como un polvo amarillo. CLEM: calc. para C₂₂H₁₇N₅O: 367,1; hallado 368,2 (M+1).

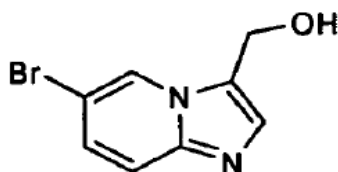
Ejemplo 41*4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilbut-3-in-2-ol.

1) 6-bromo-H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído



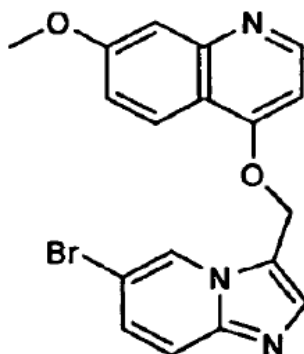
Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con DMF (21,3 ml, 274 mmol) y se enfrió hasta 0°C; se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (2,46 ml, 26,4 mmol). Esto se agitó durante 1 hora, luego se añadió 6-bromo-H-imidazo[1,2-a]piridina (2,00 g, 10,2 mmol) en una porción. Se agitó esto a 100°C durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfrió el matraz hasta 0°C y se neutralizó lentamente con NaOH 6 N ac. y NaHCO₃ sat. ac., dando como resultado la formación de un precipitado que se recogió mediante filtración para dar 6-bromo-H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído como un sólido de color amarillo-naranja.

2) (6-bromo-H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol



Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con borohidruro de sodio (0,074 g, 2,0 mmol) y agua (0,84 ml, 47 mmol), luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución de 6-bromo-H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído (0,8792 g, 3,9 mmol), metanol (6,3 ml, 156 mmol) y DCM. Se permitió que esto se calentara hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla, luego se trituró el residuo amarillo con agua y se filtró para dar (6-bromo-H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol como un sólido amarillo.

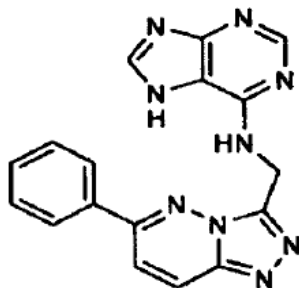
3) 4-((6-bromo-H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina



Se cargó un vial de microondas de 10-20 ml con (6-bromo-H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (0,756 g, 3,3 mmol), 4-cloro-7-metoxiquinolina (0,81 g, 4,2 mmol), carbonato de cesio (2,2 g, 6,7 mmol) y DMSO (8,00 ml, 113 mmol), se selló y se colocó en un microondas Personal Chemistry a 100°C durante 2 horas. Se añadió la mezcla de reacción gota a gota a un matraz que contenía agua, dando como resultado la formación de un precipitado que se recogió mediante filtración. Se disolvió el sólido en una combinación de MeOH/DCM y se filtró. Se concentró el filtrado y se trituró con EtOAc/DCM. Se disolvió el sólido en una pequeña cantidad de MeOH caliente y DCM y se purificó mediante cromatografía usando una columna ISCO de 40 g, eluyendo con un gradiente del 1-7% de MeOH (con NH₄OH al 10%)/DCM a lo largo de 40 minutos.

4) 4-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilbut-3-in-2-ol. Se cargó un tubo de ensayo de 16 mm con 4-((6-bromo-H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina (0,0607 g, 0,16 mmol), ácido fenilborónico (0,039 g, 0,32 mmol), SPhos (0,0065 g, 0,016 mmol), fosfato de potasio (0,10 g, 0,47 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,0036 g, 0,0039 mmol) y 1-butanol (0,014 ml, 0,16 mmol), luego se agitó a 100°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo (15 ml) y se lavó con agua (15 ml), NaHCO₃ sat. ac. (15 ml) y salmuera (15 ml); se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó esto usando la máquina de HPLC prep. usando un gradiente del 10% de MeCN/agua al 95% de MeCN/agua a lo largo de 20 min. Se combinaron las fracciones y se convirtió el producto en la base libre diluyendo con el 10% de MeOH/HCCl₃ (30 ml) y lavando con NaHCO₃ sat. ac. (30 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró, luego se sometió el sólido

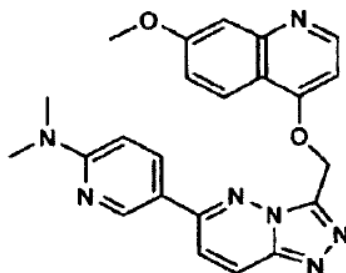
amarillo resultante al grupo de química analítica para la purificación. Se devolvió esto como la sal de ácido fórmico en agua, que se concentró, se convirtió en la base libre con NaHCO_3 sat. (5 ml), se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con el 10% de $\text{MeOH}/\text{HCCl}_3$ (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para producir 7-metoxi-4-((6-fenil-H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metoxi)quinolina. EM (ESI ión pos.) m/z: 382 (MH^+). Masa exacta calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 381.



Ejemplo 42*

N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7H-purin-6-amina.

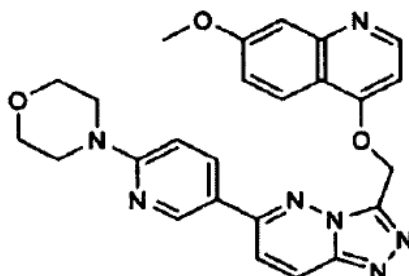
Se cargó un tubo de 15 ml con (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina (0,100 g, 0,444 mmol), 6-cloropurina (0,103 g, 0,666 mmol) y sec-butanol (3,00 ml, 32,4 mmol), se selló, luego se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo amarillo mediante MPLC usando una columna RediSep de 40 g, eluyendo con un gradiente del 3-8% de MeOH/DCM a lo largo de 80 minutos. Se aisló N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7H-purin-6-amina (0,0500 g, rendimiento del 32,8%) como la sal de clorhidrato. EM (ESI ión pos.) m/z: 344 (MH^+). Masa exacta calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2$: 343.



Ejemplo 43*

5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina.

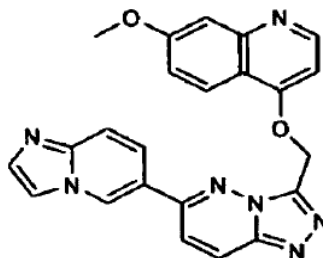
Se cargó un tubo de 48 ml con ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico (0,109 g, 0,658 mmol), 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina (0,150 g, 0,439 mmol) y DMF (3,00 ml, 38,6 mmol), y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una disolución de carbonato de potasio (0,182 g, 1,32 mmol) y agua (0,696 ml, 38,6 mmol), seguido por aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,0358 g, 0,0439 mmol). Se purgó el tubo con argón, se selló y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla, y se trituró el residuo con agua para dar un sólido marrón que se purificó mediante MPLC usando una columna de 40 g, eluyendo con el 1-5% de MeOH/DCM a lo largo de 40 minutos para dar 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina como un sólido de color verde oscuro. EM (ESI ión pos.) m/z: 428 (MH^+). Masa exacta calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2$: 427.



Ejemplo 44*

7-metoxi-4-((6-(6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina.

Preparada de una manera similar a 5-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina. EM (ESI ión pos.) m/z: 470 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₃H₁₈N₅O₂: 469.

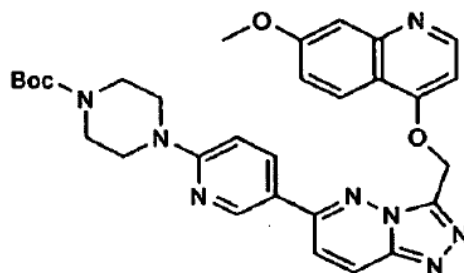


5

Ejemplo 45*

4-((6-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolína.

Preparada de una manera similar a 5-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina. EM (ESI ión pos.) m/z: 424 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₃H₁₇N₇O₂: 423.



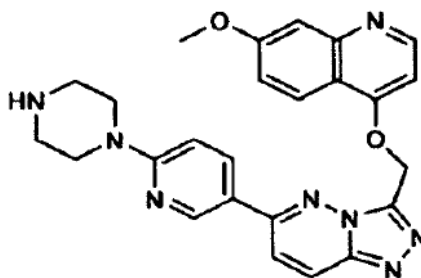
10

Ejemplo 46*

4-(5-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

Preparado de una manera similar a 5-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina. EM (ESI ión pos.) m/z: 569 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₃₀H₃₂N₈O₄: 568.

15

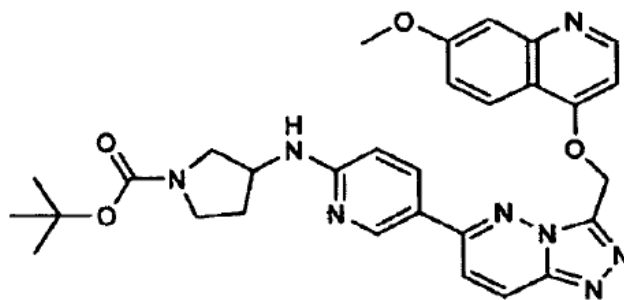
Ejemplo 47*

7-metoxi-4-((6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina.

Se cargó un matraz de recuperación de 50 ml con 4-(5-(3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,250 g, 0,44 mmol), TFA (0,75 ml, 9,6 mmol) y DCM (1,50 ml, 23 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción, luego se extinguió con NaHCO₃ sat. ac. Se diluyó la mezcla con DCM (60 ml), dando como resultado una emulsión. Se filtró la emulsión para dar un sólido marrón. Se trituró el sólido con una combinación de DCM/MeOH/MeCN y se filtró para dar 7-metoxi-4-((6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina. EM (ESI ión pos.) m/z: 469 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₅H₂₄N₈O₂: 468.

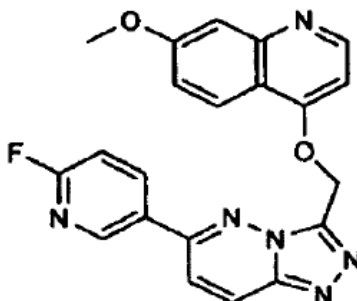
20

25

Ejemplo 48*

3-(5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

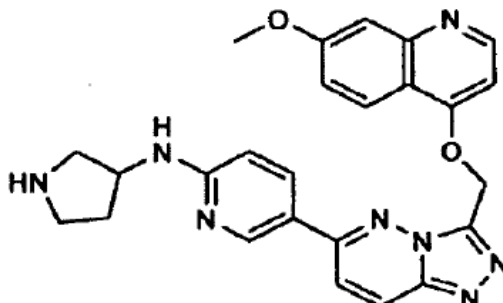
- 5 1) 4-((6-(6-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona



Preparada de una manera similar a 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina.

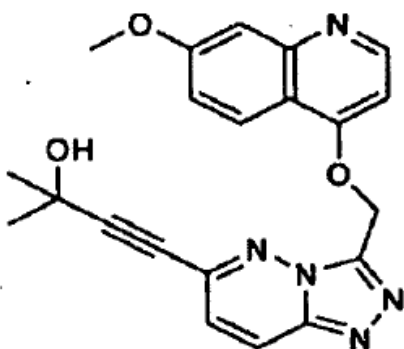
- 10 2) 3-(5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2-ilamino) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se cargó un vial de microondas de 0,5-2 ml con 4-((6-(6-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (0,100 g, 0,249 mmol), 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,116 g, 0,622 mmol) y DMSO (4,00 ml, 56,4 mmol), se selló y se colocó en un microondas Personal Chemistry durante 1 hora a 100°C y luego 30 minutos a 120°C. Se añadió lentamente agua a la mezcla de reacción hasta que se formó un precipitado. Se recogió el sólido y se purificó mediante MPLC usando una columna RediSep de 40 g, eluyendo con un gradiente del 3-6% de MeOH/DCM a lo largo de 40 minutos. Se trituró el sólido con MeCN y se filtró; se concentraron las aguas madre para dar 3-(5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. EM (ESI ión pos.) m/z: 569 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₃₀H₃₂N₈O₄: 568.

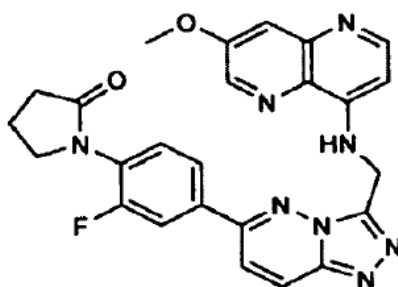
20 Ejemplo 49*

5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N-(pirrolidin-3-il)piridin-2-amina.

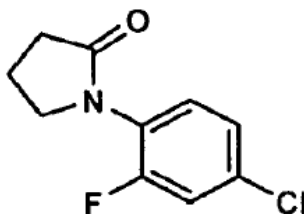
Preparada de una manera similar a 7-metoxi-4-((6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolona. EM (ESI ión pos.) m/z: 469 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₅H₂₄N₈O₂: 468.

Ejemplo 50*4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilbut-3-in-2-ol.

- 5 Se cargó un tubo de ensayo de 25 x 200 mm con 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (0,150 g, 0,439 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (0,213 ml, 2,19 mmol), yoduro de cobre (I) (0,0209 g, 0,110 mmol), trietilamina (1,83 ml, 13,2 mmol) y acetonitrilo (5,00 ml, 96,2 mmol), se purgó con argón, se selló y se colocó en un baño de aceite a 90°C durante 30 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0358 g, 0,0439 mmol) en una porción, se purgó el tubo con argón, se selló, luego se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 4 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/DCM/MeOH), luego se concentró para producir un aceite de color marrón oscuro. Se purificó esto mediante MPLC, usando una columna RediSep de 40 g, eluyendo con el 1-7% de MeOH/DCM a lo largo de 40 minutos. Se recogieron las fracciones apropiadas para dar 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (0,0877 g, rendimiento del 51,3%). EM (ESI ión pos.) m/z: 390 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₁H₁₉N₅O₃: 389

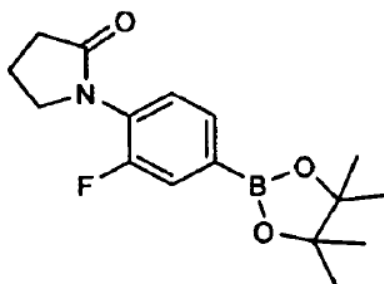
Ejemplo 51*1-(2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona 1)

1) 1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona



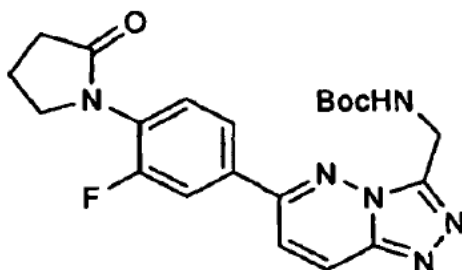
- 20 Se cargó un tubo sellado de 100 ml con 4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno (0,498 ml, 3,90 mmol), pirrolidin-2-ona (0,598 ml, 7,80 mmol), (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina (0,0703 ml, 0,585 mmol), fosfato de potasio (1,66 g, 7,80 mmol), yoduro de cobre (I) (0,0223 g, 0,117 mmol) y 1,4-dioxano (4,00 ml, 46,8 mmol), luego se purgó con argón, se selló y se colocó en un baño de aceite a 110°C durante 17 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con EtOAc y DCM, luego se concentró el filtrado para producir un aceite marrón. Se purificó esto mediante cromatografía en columna usando una columna ISCO de 40 g, eluyendo con un gradiente del 3-5% de MeOH/DCM a lo largo de 30 minutos para dar 1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (0,903 g, rendimiento del 108%) como un sólido amarillo.

2) 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona



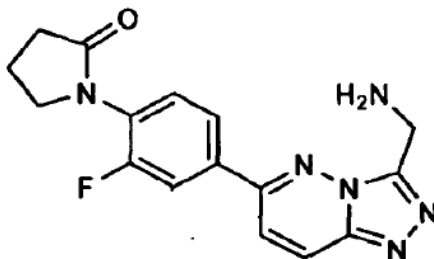
Se cargó un tubo sellado de 48 ml con 1-(4-cloro-2-fluorofenil) pirrolidin-2-ona (0,444 g, 2,08 mmol), pinacoldiborano (1,06 g, 4,16 mmol), X-Phos (0,0991 g, 0,208 mmol), Pd2dba3 (0,0571 g, 0,0623 mmol), acetato de potasio (0,408 g, 4,16 mmol) y 1,4-dioxano (4,62 ml, 54,0 mmol), se purgó con argón, se selló, luego se colocó en un baño de aceite a 90°C durante 5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml), NaHCO₃ sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó esto mediante MPLC usando una columna RediSep de 40 g, eluyendo con el 1-5% de MeOH/DCM a lo largo de 40 minutos. Se concentraron las fracciones para dar 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona, ~85% pura, como un aceite naranja que solidificó tras reposar.

3) (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo



Se cargó un tubo sellado de 48 ml con (6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (0,150 g, 0,529 mmol), 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona (0,242 g, 0,793 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0432 g, 0,0529 mmol), carbonato de cesio (0,689 g, 2,11 mmol), 1,4-dioxano (3,62 ml, 42,3 mmol) y agua (0,905 ml, 50,2 mmol), se purgó con argón, se selló, entonces se colocó en un baño de aceite a 80°C durante 5 horas. Se transfirió el contenido a un matraz y se concentró. Se trituró el sólido con agua para dar un residuo rojo, que se purificó mediante MPLC usando una columna RediSep de 40 g, eluyendo con el 2-6% de MeOH/DCM a lo largo de 40 minutos. Se aisló (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (0,117 g, rendimiento del 51,9%) como un sólido de color tostado.

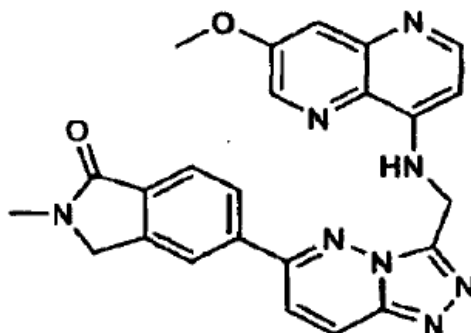
4) 1-(4-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona



Se cargó un matraz de recuperación de 50 ml con (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (0,117 g, 0,274 mmol), TFA (0,0211 ml, 0,274 mmol) y DCM (0,0177 ml, 0,274 mmol), luego se agitó abierto al aire a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla, luego se llevó a MeOH. Se añadió K₂CO₃, y se agitó esto durante 1 hora. Se concentró la mezcla, luego se llevó el residuo a MeOH/CHCl₃, luego se filtró. Se evaporó el filtrado, se llevó a agua, luego se hizo pasar a través de una columna C₁₈ de fase inversa, eluyendo con MeOH/DCM, luego se concentró.

5) 1-(2-fluoro-4-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona

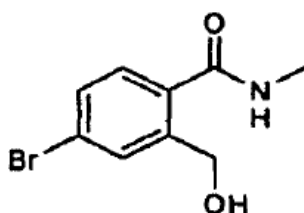
Se cargó un vial de microondas de 0,5-2 ml con 1-(4-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (0,0792 g, 0,243 mmol), 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina (0,0590 g, 0,303 mmol) y butan-2-ol (1,00 ml, 0,243 mmol), se selló, luego se colocó en un microondas Personal Chemistry durante 4 horas a 120°C. Se concentró la mezcla, entonces se trituro con MeOH para dar 1-(2-fluoro-4-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona como la sal de clorhidrato. EM (ESI ión pos.) m/z: 485 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₅H₂₁FN₈O₂: 484.



Ejemplo 52*

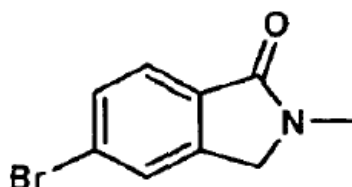
5-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilisoindolin-1-ona

1) 4-bromo-2-(hidroximetil)-N-metilbenzamida



Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con cloruro de aluminio (III) (4,1 g, 31 mmol) y 10 ml de 1,2-dicloroetano (90 ml, 1142 mmol), luego se enfrió hasta 0°C. Se cargó un matraz de 250 ml separado con 90 ml de 1,2-dicloroetano (90 ml, 1142 mmol) y se enfrió hasta 0°C; se burbujeó metilamina (gas) (1,8 g, 59 mmol) a través de la disolución durante 10 minutos. Se vertió lentamente la disolución de dicloroetano en la disolución de cloruro de aluminio, dando como resultado la formación de un barro blanco espeso. Se calentó esto hasta temperatura ambiente. Se añadió en una porción 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (5,00 g, 23 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas y se extinguió con agua. Se filtró la mezcla para eliminar las impurezas sólidas, entonces se lavó el filtrado con HCl 0,5 N acuoso (100 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar un sólido blanco. Se trituro esto con EtOAc y se filtró para dar 4-bromo-2-(hidroximetil)-N-metilbenzamida (3,34 g, rendimiento del 58%) como un sólido blanco.

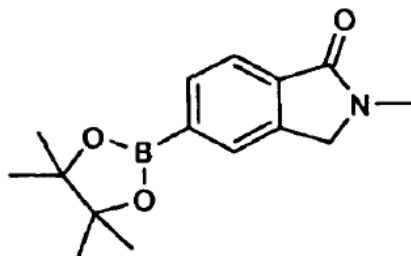
2) 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona



Se cargó un tubo sellado de 150 ml con 4-bromo-2-(hidroximetil)-N-metilbenzamida (3,34 g, 13,7 mmol) y 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona (40,4 ml, 369 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (15,3 ml, 30,5 mmol). Se tapó el tubo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Volvió a enfriarse esto hasta 0°C y se añadió cloruro de N,N,N,N-tetrametilfosfordiamidoilo (2,64 ml, 17,8 mmol) en una porción; se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se colocó el tubo en un baño de aceite de 150°C durante 1 hora. Entonces se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml), luego se lavó con HCl acuoso 1 M. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml) y luego se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron, luego se concentraron para dar un aceite amarillo. Se purificó esto mediante cromatografía en columna, eluyendo con el 1-4%

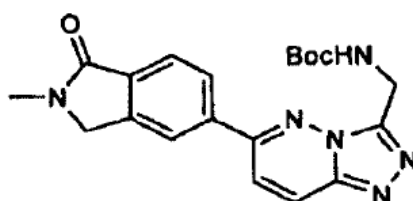
de MeOH/DCM para dar 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (1,774 g, rendimiento del 57,3%) como un sólido amarillo.

3) 2-metil-5-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona



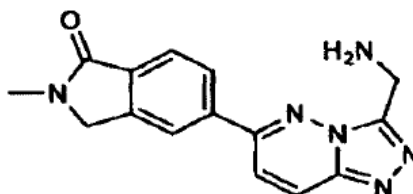
Preparada de una manera similar a 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona.

5 4) (6-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo



Preparado de una manera similar a (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo.

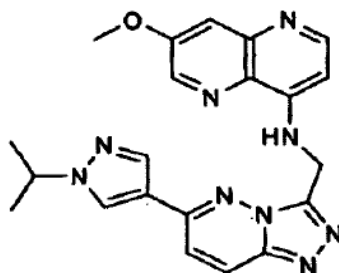
5) 5-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilisoindolin-1-ona



10 Preparada de una manera similar a 1-(4-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona.

6) 5-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilisoindolin-1-ona

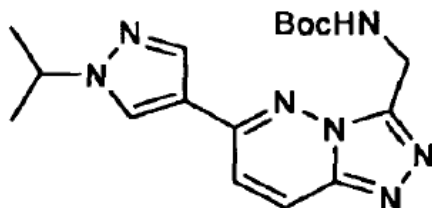
15 Preparada de una manera similar a 1-(2-fluoro-4-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidina-2-ona. EM (ESI ión pos.) m/z: 453 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₄H₂₀N₈O₂: 452.



Ejemplo 53*

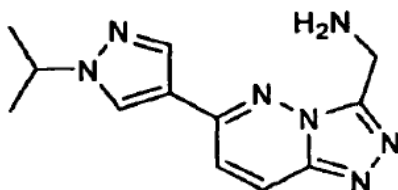
N-((6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina

1) (6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo



Preparado de una manera similar a (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo.

2) Clorhidrato de (6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina



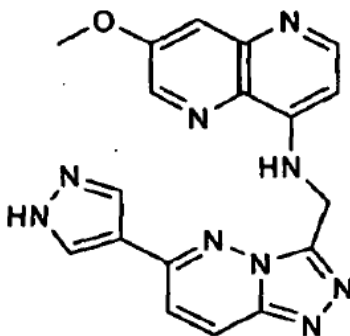
5

Preparado de una manera similar a 1-(4-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona.

3) N-((6-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4 -amina

Preparada de una manera similar a 1-(2-fluoro-4-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona. EM (ESI ión pos.) m/z: 416 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₁H₂₁N₉O₂: 415.

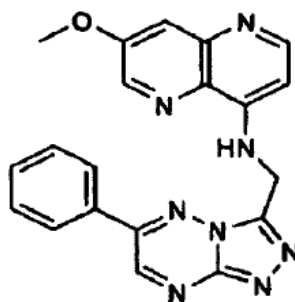
10



Ejemplo 54*

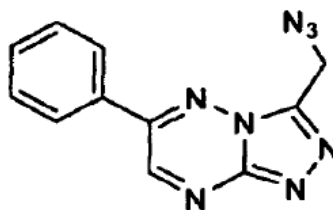
N-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina

Se cargó un tubo sellado de 48 ml con N-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-
 15 amina (0,150 g, 0,439 mmol), ácido 1H-pirazol-4-ilborónico (0,0737 g, 0,658 mmol) y DMF (3,00 ml, 38,6 mmol). Se
 añadió una disolución de carbonato de potasio (0,182 g, 1,32 mmol) y agua (0,696 ml, 38,6 mmol), seguido por
 aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0358 g, 0,0439 mmol). Se purgó el tubo con argón, se selló, luego se colocó en un
 baño de aceite a 90°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla y se trituró el sólido negro con agua para eliminar
 K₂CO₃, luego se purificó mediante cromatografía en columna usando una columna RediSep de 40 g, eluyendo con el
 20 30-70% de (disolución de DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) en DCM a lo largo de 40 minutos. Se recogieron las
 fracciones puras para dar N-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-
 amina como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z: 374 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₈H₁₅N₉O: 373.

Ejemplo 55*

7-metoxi-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina.

1) 3-(azidometil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina

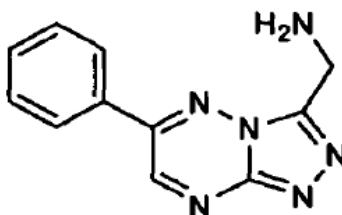


5

Se cargó un tubo de ensayo de 16 mm con (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4] triazin-3-il)metanol (0,500 g, 2,20 mmol), reactante 2 (0,951 ml, 4,40 mmol), DBU (0,663 ml, 4,40 mmol) y tolueno (8,16 ml, 77,0 mmol), se purgó con argón, se selló, luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de color granate oscuro y se purificó el aceite de color púrpura/negro resultante mediante cromatografía en columna usando un gradiente del 3-5% de MeOH/DCM a lo largo de 20 minutos. Se aisló 3-(azidometil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4] triazina se aisló como un sólido marrón.

10

2) (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metanamina



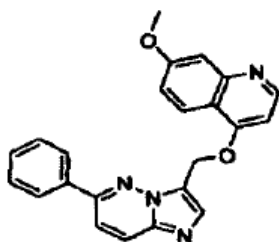
15

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 3-(azidometil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4] triazina (0,3492 g, 1,38 mmol) y THF (14,0 ml, 171 mmol), dando como resultado una disolución de color marrón oscuro. Se añadieron trifenilfosfina (0,545 g, 2,08 mmol) y agua (0,0998 ml, 5,54 mmol), y se colocó el matraz en un baño de aceite a 65°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción para dar un aceite de marrón espeso, que se purificó mediante cromatografía en columna usando una columna ISCO de 80 g, eluyendo con un gradiente del 5% de MeOH (que contenía NH₄OH)/DCM al 10% de MeOH (que contenía NH₄OH)/DCM a lo largo de 40 minutos. Se aisló (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metanamina como un sólido amarillo.

20

3) 7-metoxi-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4] triazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina

Preparada de una manera similar a 1-(2-fluoro-4-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona. EM (ESI ión pos.) m/z: 385 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₀H₁₆N₈O: 384.



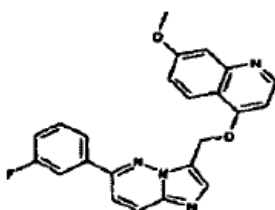
Ejemplo 56*

(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol

5 A una mezcla de (6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol (véase Galtier, C. *et al*, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 2003, 14, 177-182) (0,200 g, 1,09 mmol), ácido fenilborónico (0,133 g, 1,09 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0445 g, 0,0545 mmol) en dioxano se le añadió NaHCO₃ sat. (1,20 ml, >2,40 mmol). Se cubrió la mezcla con un manto de N₂, se selló el recipiente y se calentó a 80°C durante 1 h. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta ta y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, luego NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó la mezcla por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0% al 10%
10 de MeOH en EtOAc. Se recogió el compuesto del título como un sólido blanco.

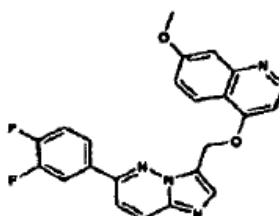
Se prepararon los siguientes compuestos según el método descrito para (6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol: (6-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol, (6-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol, (6-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol, 7-metoxi-4-((6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina. En un recipiente de microondas, se combinaron (6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol
15 (0,075 g, 0,33 mmol), 4-cloro-7-metoxiquinolona (0,19 g, 1,00 mmol), Cs₂CO₃ (0,22 g, 0,67 mmol) y 0,7 ml DMSO y se selló el recipiente. Se agitó previamente la mezcla durante 2 min, seguido por calentamiento en microondas durante 2 h a 120°C, luego 1 h a 130°C. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta ta, se diluyó con agua para precipitar un sólido cremoso. Se recogió el sólido y se enjuagó con agua. Se purificó el sólido por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0% al 5% de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto
20 del título como un sólido amarillo. M/Z = 383,2 [M+H], calc. 382,4212 para C₂₃H₁₈N₄O₂.

Se prepararon los siguientes compuestos usando el método descrito para 7-metoxi-4-((6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina:



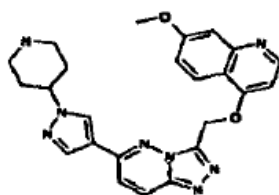
Ejemplo 57*

25 4-((6-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona. M/Z = 401,2 [M+H], calc. 400,4113 para C₂₃H₁₇FN₄O₂.

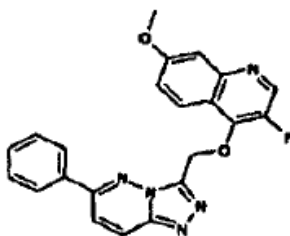


Ejemplo 58*

30 4-((6-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona. M/Z = 419,2 [M+H], calc. 418,4014 para C₂₃H₁₆F₂N₄O₂.

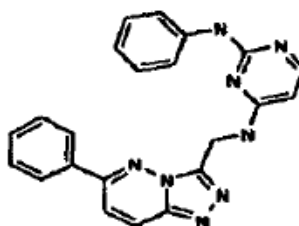
Ejemplo 59*

5 7-metoxi-4-((6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina. En un matraz sellable de 50 ml se cargaron aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,011 g, 0,013 mmol), 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (0,150 g, 0,44 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,18 g, 0,48 mmol), NaHCO_3 sat. (0,75 ml, >0,97 mmol) y 4 ml de dioxano. Se selló el recipiente y se calentó la mezcla a 80°C durante 22 h. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta ta y se diluyó con EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, NaHCO_3 sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se disolvió el residuo en 5 ml de CH_2Cl_2 y se añadió TFA (1,20 ml, 16 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 10 min y se evaporó. Se llevó el residuo a CH_2Cl_2 y se agitó con NaOH 2 N mínimo durante 1 h (ph básico). Se evaporó la mezcla y se purificó mediante hplc prep. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino. $M/Z = 457,3$ $[M+H]^+$, calc. 456,5076 para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$.

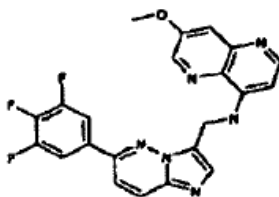
Ejemplo 60*

15 3-fluoro-7-metoxi-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)quinolina.

Se cargó un tubo sellable con Pd_2dba_3 (0,20 g, 0,22 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,18 g, 0,44 mmol), (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol (0,100 g, 0,44 mmol), 4-cloro-3-fluoro-7-metoxiquinolona (0,14 g, 0,66 mmol), carbonato de cesio (0,29 g, 0,88 mmol) y tolueno y se selló. Se calentó la mezcla a 100°C durante 12 h. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta ta y se filtró el sólido, y se enjuagó con tolueno. Se agitó el sólido con una mezcla de EA, MeOH, CH_2Cl_2 y se filtró. Se purificó el filtrado por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH en CH_2Cl_2 . Se trituró el sólido resultante con CH_2Cl_2 /hexanos, luego se purificó mediante hplc prep. Se recogió el compuesto del título como un sólido blanco. $M/Z = 402,1$ $[M+H]^+$, calc. 401,3994 para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$.

Ejemplo 61*

25 Clorhidrato de N-2-fenil-N-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)pirimidin-2,4-diamina. Se combinó 2-cloro-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (0,036 g, 0,11 mmol) con 500 ml de anilina y se calentó a 70°C durante 2 h, momento en el que se añadieron 300 ml más de anilina y se agitó 30 minutos adicionales. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta ta. Se añadió éter (5 ml) y se agitó la mezcla. Se recogió el compuesto del título como un sólido blanco. $M/Z = 395,2$ $[M+H]^+$, calc. 394,4402 para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_8$.



Ejemplo 62*

7-metoxi-N-((6-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo [1,2-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina.

5 a) (6-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanamina. A una suspensión de (6-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo [1,2-b]piridazin-3-il)metanol (0,442 g, 1,6 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió mesil-Cl (0,37 ml, 4,7 mmol) y trietilamina (0,66 ml, 4,7 mmol) (exoterma ligera), se colocó el matraz en un baño de agua y se agitó la mezcla a ta 1 h. Se concentró la mezcla a vacío (sin calentar el matraz) y se disolvió el residuo en DMF (2 ml) y se añadió azida de sodio (0,23 g, 3,5 mmol) en una porción. Tras 45 minutos, se añadió azida de sodio adicional (0,40 g, 6,0 mmol) y se agitó la mezcla 1 h más. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, (fase acuosa sometida a retroextracción) y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se disolvió el producto intermedio de azida en THF (4 ml) y se añadió trimetilfosfina 1 M en THF (2,4 ml, 2,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta hasta que se detuvo el burbujeo, más 2 minutos adicionales, luego se añadió agua (1 ml). Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con disolución de NaHCO_3 , NaHCO_3 sat., (fase acuosa sometida a retroextracción), luego se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 1% de NH_4OH en MeOH en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado.

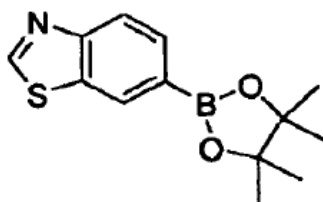
15 b) 7-metoxi-N-((6-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina. Se preparó el compuesto del título según el método D, con la adición de 1 equivalente de TFA. $M/Z = 437,1$ $[M+H]$, calc. 436,3955 para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$.

20 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona. En un tubo sellable se combinaron Pd_2dba_3 (0,0270 g, 0,0295 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (0,0563 g, 0,118 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4, 5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,450 g, 1,77 mmol), 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (véase Tsuritani, T., *et al* Synlett 2006, 5 801-803) (0,267 g, 1,18 mmol), acetato de potasio (0,232 g, 2,36 mmol) y 2 ml de dioxano. Se cubrió la mezcla con un manto de N_2 , se selló y se calentó a 80°C durante 22 h. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta ta, luego se diluyó con EtOAc, y se lavó la fase orgánica con agua, NaHCO_3 sat., luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en CH_2Cl_2 . Se recogió el compuesto del título como un sólido de color tostado.

30 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidine-1-carboxilato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título según procedimientos conocidos en la técnica.

35 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Se cargó un tubo sellable de 150 ml con Pd_2dba_3 (0,216 g, 0,235 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (0,224 g, 0,471 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (7,47 g, 29,4 mmol), 4-bromo-1-etil-1H-pirazol (véase Ivachtchenko, A. V., *et al* J. Het. Chem. 2004, 41, 931-939) (4,12 g, 23,5 mmol), acetato de potasio (4,62 g, 47,1 mmol) y dioxano (10 ml). Se cubrió la mezcla con un manto de N_2 , se selló el recipiente y se calentó a 85°C durante 22 h. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta ta y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO_3 sat., luego se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó la mezcla por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en CH_2Cl_2 . Se usó tinción con I_2 para revelar la CCF (el compuesto no era activo con uv a 254). Se recogió el compuesto del título como una mezcla con pinacoldiborano.

40 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Se preparó el compuesto del título de la misma manera que 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, usando 1-(2-metoxietil)-4-bromo-1H-pirazol (véase Ivachtchenko, A. V., *et al* J. Het. Chem. 2004, 41, 931-939).



6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol. Preparado a partir de 6-bromobenzo[d]tiazol según los

procedimientos anteriores.

1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

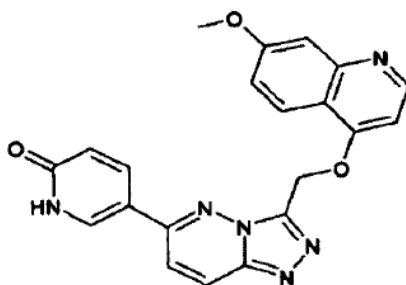
a) 4-bromo-1-ciclobutil-1H-pirazol. A una disolución agitada enfriada (0°C) de 4-bromo-1H-pirazol (5,360 g, 36,47 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (1,925 g, 80,23 mmol) lentamente. Se permitió que la mezcla se agitase en el baño de hielo 30 min y se añadió bromociclobutano (3,433 ml, 36,47 mmol). Se selló el recipiente y se calentó la mezcla de reacción a 95°C durante 23 h. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta ta y se diluyó con 200 ml de EtOAc, se lavó con 500 ml de agua, luego 2x 100 ml de agua, NaHCO₃ sat., luego se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó la mezcla por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de CH₂Cl₂ en hexanos. (Tinción con I₂ para la visualización). Se recogió el compuesto del título como un líquido incoloro.

b) 1-ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Se preparó el compuesto del título de la misma manera que se describió para 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

1-Isopropil-4-(4,4, 5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

a) 4-bromo-1-isopropil-1H-pirazol. Se cargó un recipiente sellable con carbonato de potasio (3,76 g, 27,2 mmol), 4-bromo-1H-pirazol (4,00 g, 27,2 mmol) y 10 ml de DMF. A esta mezcla, se le añadió 2-yodopropano (3,27 ml, 32,7 mmol) y se selló el recipiente. Se calentó la mezcla a 80°C durante 16 h y se permitió que se enfriara hasta. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se extrajo con agua, agua, NaHCO₃ sat., y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó la mezcla por medio de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en CH₂Cl₂. Se recogió el compuesto deseado (tal como se determinó mediante CCF, tinción con I₂) como un líquido incoloro.

b) 1-isopropil-4-(4,4, 5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Se preparó el compuesto del título de la misma manera que se describió para 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

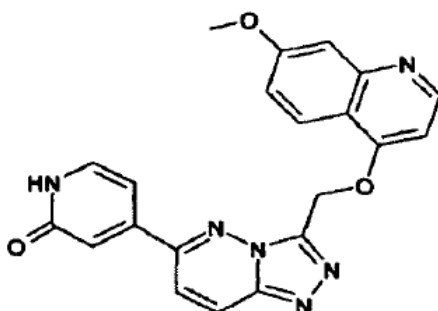


Ejemplo 63*

Se preparó el producto intermedio 4-((6-(6-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona tal como se describió en el método general A.

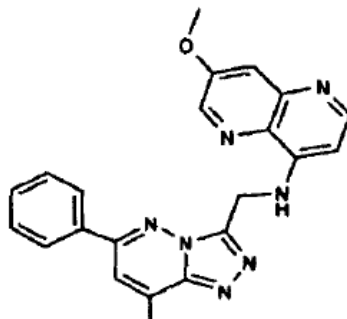
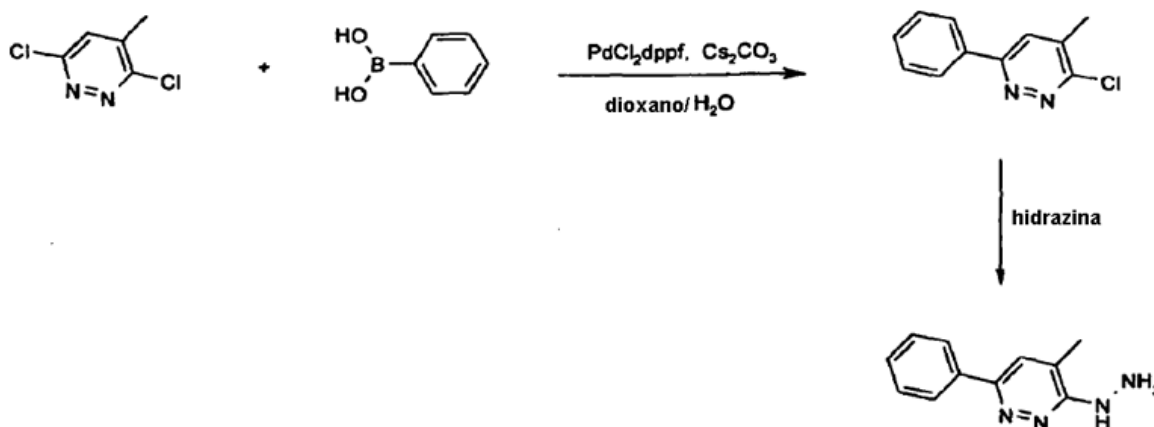
5-(3-((7-Metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2(1H)-ona.

Se suspendió 4-((6-(6-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (0,121 g, 0,30 mmol) en dioxano (1 ml), luego se añadió ácido clorhídrico acuoso 3 M (2,0 ml, 6,0 mmol). Entonces se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla a vacío y se disolvió el sólido restante en metanol (4 ml), luego se añadió trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró a vacío. Se purificó la muestra mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con el 15% de NH₃ 7 N en metanol/diclorometano para proporcionar 5-(3-((7 metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2 (1H)-ona como un sólido de color naranja pálido.



Ejemplo 64*

Se preparó 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2(1H)-ona tal como se describió anteriormente para 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2(1H)-ona.

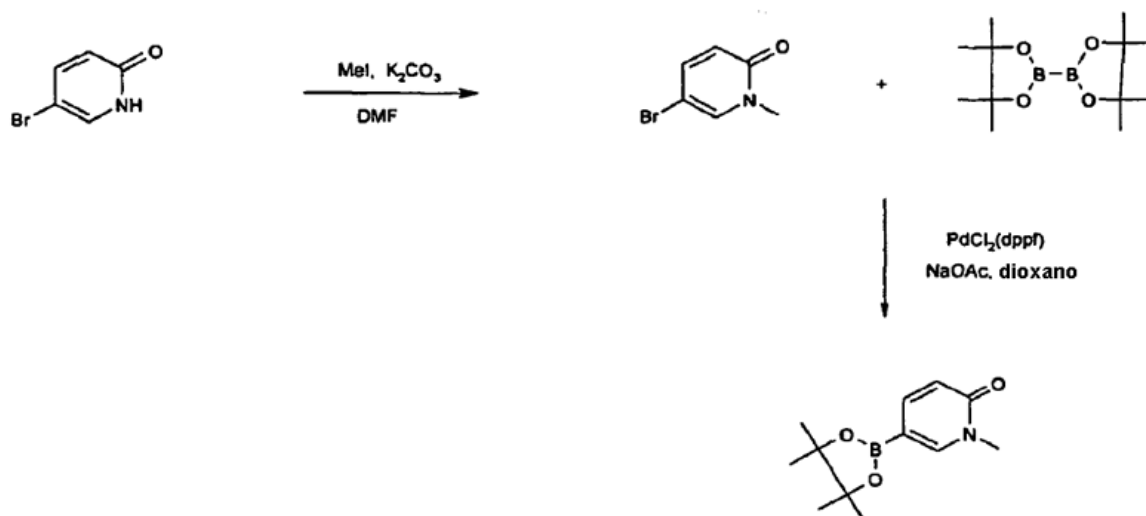
5 Ejemplo 65*Síntesis del producto intermedio de hidrazina

10 Etapa 1. Se disolvió 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (1,00 g, 6,1 mmol) en su mayor parte en dioxano (22,5 ml), luego se añadió ácido fenilborónico (0,82 g, 6,7 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,25 g, 0,31 mmol) y una disolución de carbonato de cesio (6,0 g, 18 mmol) en agua (7,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se trituró el sólido restante con agua. Se recogió el sólido sobre una frita de vidrio, lavando bien con agua. Se purificó la muestra mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:4 para proporcionar 3-cloro-4-metil-6-fenilpiridazina como un sólido blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z: 205,2 (MH^+).

15 Etapa 2. Se disolvió 3-cloro-4-metil-6-fenilpiridazina (0,510 g, 2,49 mmol) en hidrazina (1,56 ml, 49,8 mmol), luego se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 1,5 horas. Se recogió el precipitado que se había formado en la mezcla y se lavó con PrOH. Se secó el sólido a alto vacío para proporcionar 1-(4-metil-6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina como un sólido de color amarillo pálido. EM (ESI ión pos.) m/z: 201,1 (MH^+).

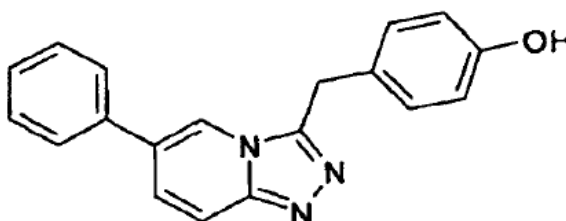
20 Se realizó la síntesis restante de 7-metoxi-N-((8-metil-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina tal como se describió en el método general B.

Síntesis del producto intermedio 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona.



Etapa 1. Se disolvió 5-bromopiridin-2(1H)-ona (0,250 g, 1,44 mmol) en DMF (3 ml), luego se añadió yodometano (0,0943 ml, 1,51 mmol) y carbonato de potasio (0,218 g, 1,58 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se disolvió el residuo restante en acetato de etilo, luego se lavó con agua y salmuera. Se sometió a retroextracción la fase acuosa con acetato de etilo (3x). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron a vacío para proporcionar 5-bromo-1-metilpiridin-2 (1H)-ona como un sólido ceroso naranja. EM (ESI ión pos.) m/z: 188,0 y 190,0 (MH⁺).

Etapa 2. Se suspendió 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,100 g, 0,532 mmol) en dioxano (2 ml), luego se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,203 g, 0,798 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0217 g, 0,0266 mmol) y acetato de sodio (0,109 g, 1,33 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 5,5 horas, luego a 130°C durante 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, lavando con MeOH. Se concentró el filtrado a vacío. Entonces se disolvió el residuo negro restante en diclorometano y se filtró a través de otro lecho de Celite, lavando bien con diclorometano. Se concentró el filtrado a vacío y se secó adicionalmente el residuo negro restante a alto vacío para proporcionar 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona como un sólido negro. EM (ESI ión pos.) m/z: 236,1 (MH⁺).

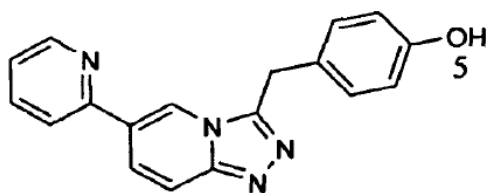


Ejemplo 66

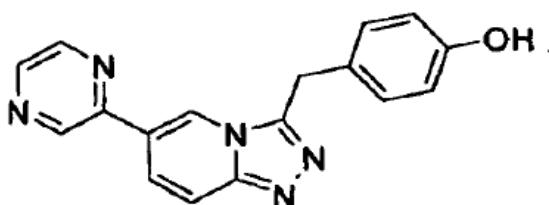
Se preparó el producto intermedio 3-(4-metoxibencil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina tal como se describió en el método general A.

4-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol.

Se disolvió 3-(4-metoxibencil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,057 g, 0,18 mmol) en diclorometano (2,5 ml), luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una disolución 1 M de tribromuro de boro (0,72 ml, 0,72 mmol) en diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas. Estaba presente un precipitado en la mezcla de reacción. Se extinguió la reacción con virutas de hielo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Permaneció un sólido en la mezcla. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano/metanol para dar una mezcla transparente, luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó la muestra mediante CCF preparativa eluyendo con el 7% de metanol en diclorometano, lo que proporcionó 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-3-il)metil)fenol como un sólido blanquecino.

Ejemplo 67

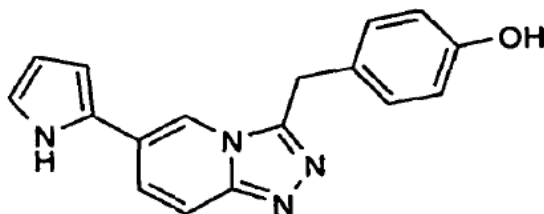
Se preparó 4-((6-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol tal como se describió anteriormente para 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol



5

Ejemplo 68

Se preparó 4-((6-(pirazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol tal como se describió anteriormente para 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol.

10 Ejemplo 69

Se preparó 4-((6-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol tal como se describió anteriormente para 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol

6-Bromoquinoxalina.

15 A una disolución de 4-bromobenceno-1,2-diamina (4,0 g, 21 mmol) en 60 ml de EtOH se le añadió disolución de glicoxalaldehído al 40% (4,1 ml, 32 mmol) en agua. Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 10 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se diluyó el residuo en 100 ml de EtOAc. Se lavó la disolución orgánica con 40 ml de NaHCO₃ sat. y 40 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (del 5% de EtOAc/hex a EtOAc) para dar 6-bromoquinoxalina sólida de color amarillo. EM (ESI, ión pos.) m/z: 208,9 (M+1).

20 2-(quinoxalin-6-il)acetato de terc-butilo.

25 A una disolución de 6-bromoquinoxalina (1,40 g, 7 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,6 g, 0,7 mmol) y Q-phos (1,0 g) en 25 ml de THF se le añadió reactante 2 (27 ml, 27 mmol) tres veces en 3 horas. Se calentó la reacción a 50°C durante 16 horas y se extinguió con 50 ml de NH₄Cl sat. Se diluyó la mezcla con 60 ml de EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un aceite rojo. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (del 5% de EtOAc/hex a EtOAc) dos veces para dar 2-(quinoxalin-6-il)acetato de terc-butilo sólido rojo. EM (ESI, ión pos.) m/z: 245,1 (M+1).

6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinoxalina.

Se calentó una mezcla de 2-(quinoxalin-6-il)acetato de terc-butilo (0,15 g, 0,6 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,1 g, 0,7 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,1 g, 0,6 mmol) en 3 ml de dioxano con microondas a

150°C durante 1 hora en un tubo de microondas. Se diluyó la mezcla con 70 ml de EtOAc y 40 ml de disolución de NaHCO₃ sat. Se separó la fase orgánica y se lavó con 40 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (de EtOAc al 15% de MeOH/EtOAc) para dar un sólido de color amarillo claro como producto deseado 6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona.

6-bromoquinazolin-4(3H)-ona.

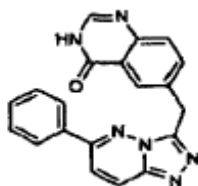
Se calentó una disolución de anhídrido 5-bromoisatoico (5,0 g, 21 mmol) y acetato de formamidinio (2,2 g, 21 mmol) en 60 ml de i-PrOH a reflujo durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se recogió el sólido blanco mediante filtración. Se lavó el sólido blanco con una pequeña cantidad de i-PrOH y se secó al aire para dar el producto deseado 6-bromoquinazolin-4(3H)-ona. EM (ESI, ión pos.) m/z: 224,9 (M+1).

2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetato de terc-butilo.

A una disolución de 6-bromoquinazolin-4 (3H)-ona (1,00 g, 4 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,4 g, 0,4 mmol) y Q-phos (0,8 g) en 25 ml de THF se le añadió reactante 2 (27 ml, 13 mmol) tres veces en 5 horas. Se calentó la reacción a 50°C durante 16 horas y se extinguió con 50 ml de NH₄Cl sat. Se diluyó la mezcla con 60 ml de EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un aceite rojo. Se purificó el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (el 5% de EtOAc/hex a EtOAc) dos veces para dar 2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetato de terc-butilo sólido naranja. EM (ESI, ión pos.) m/z: 261,1 (M+1).

Ácido 2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acético.

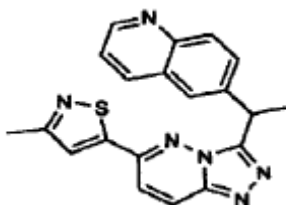
Se agitó una disolución de 2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetato de terc-butilo (0,25 g, 0,96 mmol) en 10 ml de HCl sat. en EtOAc a ta durante 4 horas. Se concentró la mezcla a vacío a ta, y se usó el residuo en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.) m/z: 205,1 (M+1).



Ejemplo 70*

6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona.

Se calentó una mezcla de ácido 2-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acético (0,10 g, 0,5 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,1 g, 0,6 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,09 g, 0,5 mmol) en 3 ml de dioxano con microondas a 150°C durante 1 hora en un tubo de microondas. Se diluyó la mezcla con 70 ml de EtOAc y 40 ml de disolución de NaHCO₃ sat. Se separó la fase orgánica y se lavó con 40 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (de EtOAc al 15% de MeOH/EtOAc) para dar un sólido de color amarillo claro como producto deseado 6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinazolin-4 (3H)-ona. EM (ESI, ión pos.) m/z: 355,1 (M+1).

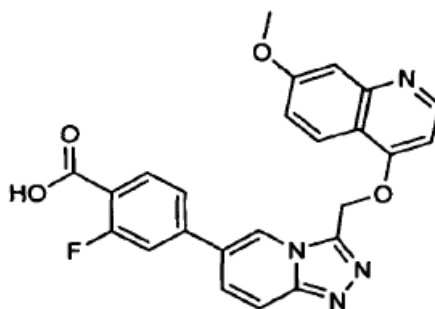


Ejemplo 71*

6-(1-(6-(3-Metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina.

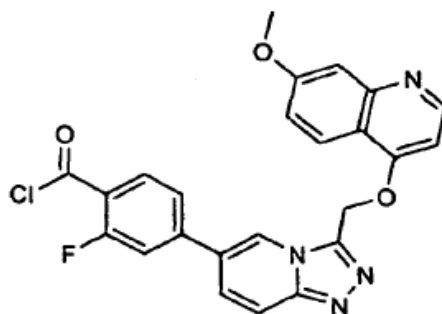
A una disolución de 5-bromo-3-metilisotiazol (1,00 g, 5,6 mmol) en 10 ml de THF a -45°C (CH₃CN/hielo seco) se le añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio-LiCl (7,9 ml, 7,9 mmol) (complejo de LiCl, 1 M en THF). Se agitó la mezcla a -45°C durante 20 minutos y se añadió cloruro de zinc, 0,5 M en THF (17 ml, 8,4 mmol) lentamente mediante una jeringa. Después se calentó la mezcla hasta ta y se continuó agitando durante 30 minutos adicionales. Se añadieron 6-(1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina (0,5787 g, 1,9 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,51 g, 0,56 mmol) y Q-Phos (0,65 g) en 15 ml de N, N-dimetilacetamida a la

mezcla de reacción. Se calentó la reacción hasta 50°C durante 6 h y se extinguió con 50 ml de disolución de NH₄Cl ac. sat. Se extrajo la mezcla con 150 ml de EtOAc y se lavó la fase orgánica con 60 ml de salmuera. Se extrajeron las fases acuosas de nuevo con 100 ml de EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (de EtOAc al 15% de MeOH en EtOAc) para dar un sólido de color rojo como producto deseado 6-(1-(6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. EM (ESI, ión pos.) m/z: 373,2 (M+1).

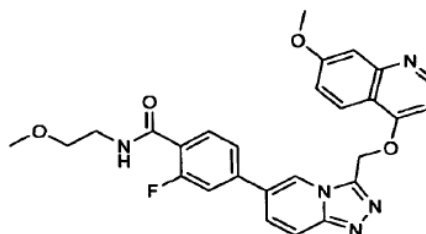


Se diluyó 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzoato de metilo (0,368 g, 0,803 mmol) con dioxano (17 ml) y a la disolución se le añadió hidróxido de litio (0,0384 g, 1,61 mmol) en agua (8 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 4,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar la mayor parte del dioxano y agua (no se concentró hasta sequedad).

A la mezcla en bruto se le añadió agua (8 ml). Gota a gota, se añadió HCl 1 N hasta pH = 7. Luego se filtró la disolución neutra a través de una frita y se lavó el producto sólido en bruto con MeCN y una pequeña cantidad de MeOH. Se concentró el producto ácido final y se llevó a cloruro de ácido.



A una suspensión de ácido 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzoico (0,150 g, 0,338 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,370 ml, 5,06 mmol). Se añadió DMF (1 gota) y se permitió que la disolución se agitase a temperatura ambiente durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar un sólido de color marrón claro. Se llevó el material en bruto para la síntesis de la siguiente amida.

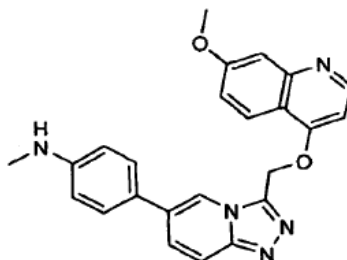


Ejemplo 72

2-Fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzamida.

A una disolución de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,077 ml, 0,44 mmol) y cloruro de 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzoilo-HCl (0,088 g, 0,18 mmol) en DCM (1,25 ml) se le añadió 2-metoxietanamina (0,023 ml, 0,26 mmol) gota a gota. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 5 h. Se concentró el material en bruto y luego se trituró con bicarbonato de sodio y se lavó con agua. Se disolvió el sólido resultante en DCM/MeOH y se concentró.

Se disolvió el material en bruto en DCM/MeOH y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con el 0-10% de MeOH/NH₄OH en DCM para producir 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzamida.

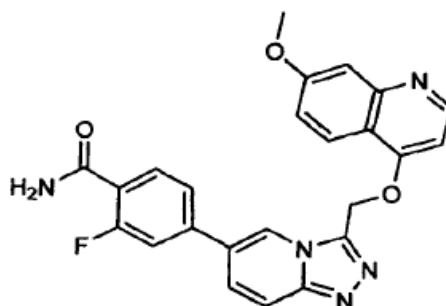


5 Ejemplo 73

Se disolvió 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)fenil(metil)carbamato de terc-butilo (0,067 g, 0,13 mmol) en MeOH (1,7 ml) y a la disolución se le añadió HCl concentrado (0,50 ml, 6,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización, se concentró la mezcla en bruto a vacío.

- 10 Se disolvió el sólido que permaneció tras la concentración en MeOH y a la disolución se le añadió trietilamina (0,23 ml, 1,6 mmol). Se permitió que la reacción se agitase durante 1 h. Se concentró la mezcla en bruto a vacío.

Se purificó el compuesto usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con el 5-8% de MeOH/NH₄OH en DCM para producir 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N-metilbencenamina como un sólido amarillo.



15

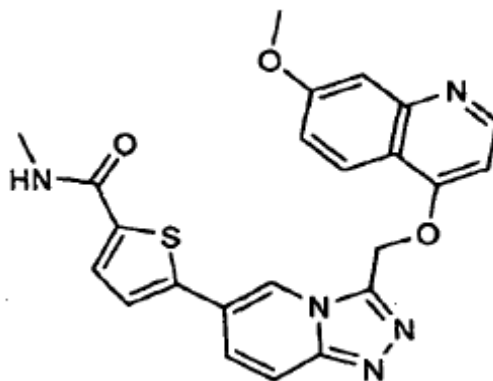
Ejemplo 74

Se permitió que una disolución de ácido 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzoico (0,192 g, 0,43 mmol), HATU (0,26 g, 0,69 mmol) y base de Hunig (0,30 ml, 1,7 mmol) en DMF (10,75 ml) se agitase durante 30 minutos. Luego se burbujeó amoníaco (0,0093 ml, 0,43 mmol) a través de la mezcla durante otros 30 minutos.

20

Se concentró la disolución a vacío y se purificó usando cromatografía ultrarrápida, eluyendo con el 5-10% de MeOH/NH₄OH en DCM. Permaneció un pico no identificado en la RMN, por lo que se trituró el sólido en MeCN, se filtró y se lavó rápidamente con DCM para eliminar mediante lavado las impurezas. La concentración a vacío proporcionó 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzamida como un sólido blanquecino.

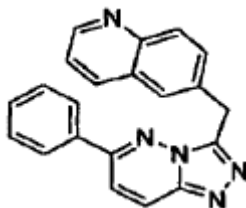
25



Ejemplo 75

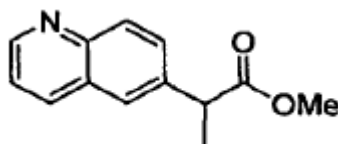
A una disolución de cloruro de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)tiofeno-2-carbonilo (0,150 g, 0,33 mmol) y base de Hunig (0,17 ml, 1,00 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió metanamina (0,17 ml, 0,33 mmol) en THF gota a gota. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el cual se añadieron 1,5 equivalentes adicionales de amina.

Se concentró la disolución a vacío y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida eluyendo con el 3-8% de MeOH:NH₄OH en DCM. Permaneció una impureza, de modo que se trituró el producto con MeCN, se filtró y se lavó con DCM para producir 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N-metiltiofeno-2-carboxamida (0,0276 g, rendimiento del 19%) como un sólido de color tostado amorfo.



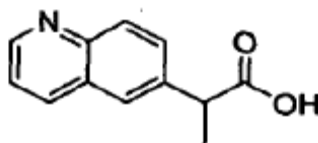
Ejemplo 76*

6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolina. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió ácido 2-(quinolin-6-il)acético (0,60 g, 3,2 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml) y cloruro de oxalilo (4,0 ml, 8,0 mmol, 2 M en CH₂Cl₂) y DMF (0,2 ml de una disolución de 1 gota DMF en 1 ml CH₂Cl₂). Tras 3 d, se añadieron 2,5 eq. adicionales de cloruro de oxalilo se añadió. Tras 4 h, se añadió tolueno (1 ml) y se concentró la mezcla. Se añadió tolueno (3 ml) y se concentró de nuevo. Se llevó el residuo a CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadió 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,60 g, 3,2 mmol). Se agitó la mezcla durante 17 h y luego se concentró. Luego se llevó la mezcla a oxiclورو de fósforo (20 ml, 220 mmol) y se calentó a 100°C durante 15 h. Se añadió tolueno (5 ml) y se concentró la disolución. Se añadieron otros 5 ml de tolueno al residuo y se concentró una vez más. Se llevó el residuo sólido marrón a NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc (4 x 150 ml) e iPrOH al 25%/CHCl₃ (3 x 150 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 5% de MeOH (2 M en NH₃)/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color tostado. EM (ESI, ión pos.) m/z: 338 (M+1).

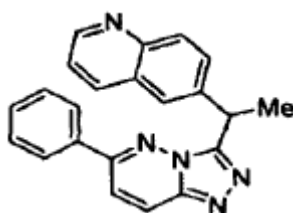


2-(quinolin-6-il)propanoato de metilo. A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (2,0 g, 12 mmol) y tetrahidrofurano (75 ml). Se enfrió la mezcla hasta -78°C y se añadió 2-(quinolin-6-il)acetato de metilo (2,0 g, 9,9 mmol) como una disolución en 1 ml de THF. Se agitó a -78°C durante 30 min y luego se añadió yoduro de metilo (0,75 ml, 12 mmol). Se agitó durante 30 min a -78°C y luego se permitió que se calentase hasta ta. Se extinguió la mezcla con NH₄Cl sat. (40 ml) y se diluyó con agua (200 ml). Se concentró la mezcla a vacío para eliminar el THF y luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (del

20 al 60% de EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (1,8 g, 85%). EM (ESI, ión pos.) m/z: 216 (M+1).



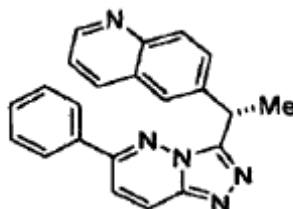
- 5 Ácido 2-(quinolin-6-il)propanoico. A un matraz de fondo redondo de 15 ml se le añadieron 2-(quinolin-6-il)propanoato de metilo (1,0 g, 4,7 mmol), metanol (5,0 ml, 12 mmol) e hidróxido de sodio ac. (5 M, 2,3 ml, 12 mmol). Se agitó la mezcla a 25°C durante 24 h. Se neutralizó la mezcla con HCl ac. (5 M, 2,3 ml, 12 mmol). Tras agitar durante la noche se había formado un precipitado blanco. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtro con agua y luego se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,72 g, 77%). EM (ESI, ión pos.) m/z: 202 (M+1).



10

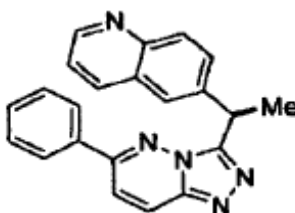
Ejemplo 77*

- 15 6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. A un vial de microondas de Personal Chemistry de 2-5 ml se le añadieron ácido 2-(quinolin-6-il)propanoico (0,25 g, 1,2 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,42 g, 2,2 mmol) y HCl conc. (2 ml). Se calentó la mezcla en el microondas a 160°C durante 8 h. Tras enfriar hasta ta, se vertió la mezcla en NaHCO₃ sat. (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (4 x 75 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (del 1,0 al 4,5% de MeOH (2 M en NH₃)/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,23 g, rendimiento del 53%). EM (ESI, ión pos.) m/z: 352 (M+1).



- 20 Ejemplo 78*

(S)-6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Se aisló a partir de la separación quiral de 6-(1-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Columna: Chiralpak AS-H (250 x 21 mm). Fase móvil: A: CO₂ líquido. B: Metanol (DEA al 0,1%). Isocrática: 75:25 (A:B). Velocidad de flujo: 70,0 ml/min. Presión de salida: 100 bar. Tiempo de retención: 4,38 min. Pureza enantiomérica: >99% de ee. EM (ESI, ión pos.) m/z: 352 (M+1).

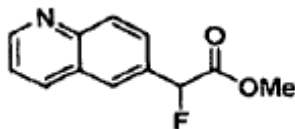


25

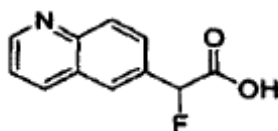
Ejemplo 79*

- 30 (R)-6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina (AMG 2121451). Se aisló a partir de la separación quiral de 6-(1-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Columna: Chiralpak AS-H (250 x 21 mm). Fase móvil: A: CO₂ líquido. B: Metanol (DEA al 0,1%). Isocrática: 75:25 (A:B). Velocidad de flujo: 70,0 ml/min. Presión de salida: 100 bar. Tiempo de retención: 4,90 min. Pureza enantiomérica: 96,8% de ee. EM (ESI, ión pos.) m/z: 352

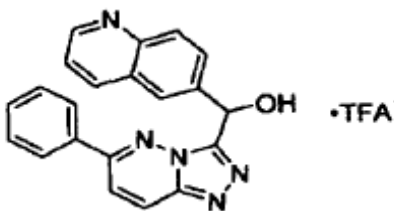
(M+1).



2-Fluoro-2-(quinolin-6-yl)acetato de metilo. A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron bis(trimetilsilil)amida de litio (2,0 g, 12 mmol) y tetrahidrofurano (75 ml). Se enfrió la mezcla hasta -78°C y se añadió 2-(quinolin-6-yl)acetato de metilo (2,0 g, 9,9 mmol) como una disolución en 1 ml de THF. Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió n-fluorobencenosulfonimida (3,8 g, 12 mmol) como una disolución 1 M en THF. Se agitó durante 30 min a -78°C y luego se permitió que se calentase hasta ta. Se extinguió la mezcla con NH₄Cl sat. (50 ml) y se diluyó con agua (200 ml). Se concentró la mezcla a vacío para eliminar el THF y luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (del 20 al 60% de EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color tostado. EM (ESI, ión pos.) m/z: 220 (M+1).

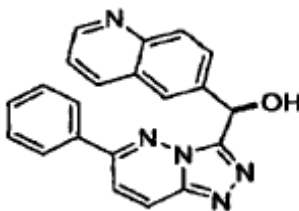


Ácido 2-fluoro-2-(quinolin-6-yl)acético. A una disolución que contenía 2-fluoro-2-(quinolin-6-yl)acetato de metilo (0,49 g, 2,2 mmol) en metanol (3,0 ml) se le añadió hidróxido de sodio (5 M, 1,0 ml, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 48 h y luego se neutralizó con HCl 5 N (1,0 ml). Se permitió que la disolución reposase durante la noche tiempo durante el cual se formó un precipitado. Se filtró la disolución y se lavó la torta de filtro con agua fría, luego se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado. EM (ESI, ión pos.) m/z: 206 (M+1).



Ejemplo 80*

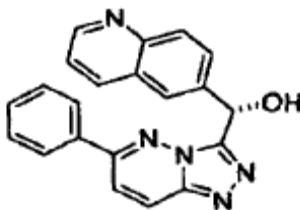
Sal de TFA de (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-yl)(quinolin-6-yl)metanol. A un vial de microondas de Personal Chemistry de 2-5 ml se le añadieron ácido 2-fluoro-2-(quinolin-6-yl)acético (0,20 g, 0,98 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-yl)hidrazina (0,27 g, 1,5 mmol) y ácido clorhídrico conc. (2,0 ml, 66 mmol). Se calentó la mezcla a 160°C durante 6 h en el microondas. Tras enfriar hasta ta, se vertió la mezcla en NaHCO₃ sat. (100 ml) y se extrajo con iPrOH al 25%/CHCl₃ (4 x 50 ml). Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄) y se concentraron en sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (del 2,0 al 6,5% de MeOH (2 M en NH₃)/CH₂Cl₂) seguido por purificación adicional mediante Prep-HPLC (Phenomenex Synergi 4u MAX-RP 80 A 150 x 21,20 mm, del 10 al 65% de CH₃CN (TFA al 0,1%)/H₂O (TFA al 0,1%) a lo largo de 15 min, luego el 65% de CH₃CN durante 5 minutos a 20 ml/min) con las fracciones que contenían producto que se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado (0,10 g, rendimiento del 22%). EM (ESI, ión pos.) m/z: 354 (M+1).



Ejemplo 81*

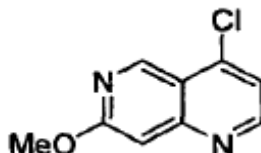
(R)-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-yl)(quinolin-6-yl)metanol. Se aisló a partir de la separación quiral de sal de TFA de (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-yl)(quinolin-6-yl)metanol racémica (AMG 2120533). Columna: columna de Chirotechnology AS-H, 4,6 mm x 15 cm. Fase móvil: 70/30 Dióxido de carbono/dietilamina al 0,2% en etanol.

Velocidad de flujo: 4,0 ml/min. Temperatura: 40°C. Contrapresión: 100 bar. Tiempo de retención: 1,65 min. Pureza enantiomérica: >99% de ee. EM (ESI, ión pos.) m/z: 354 (M+1).



Ejemplo 82*

- 5 (S)-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)(quinolin-6-il)metanol. Se aisló a partir de la separación quiral de sal de TFA de (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)(quinolin-6-il)metanol racémica (AMG 2120533). Columna: columna de Chirotechnology AS-H, 4,6 mm x 15 cm. Fase móvil: 70/30 dióxido de carbono/dietilamina al 0,2% en etanol. Velocidad de flujo: 4,0 ml/min. Temperatura: 40°C. Contrapresión: 100 bar. Tiempo de retención: 2,22 min. Pureza enantiomérica: >99% de ee. EM (ESI, ión pos.) m/z: 354 (M+1).



10

Etapas 1: 4-amino-3-bromo-2-cloropiridina. Se disolvió 4-amino-2-cloropiridina (50 g, 388 mmol) en ácido acético glacial (500 ml). A esta disolución se le añadió N-bromosuccinamida (75 g, 426 mmol) en porciones a temperatura ambiente (se proporcionó enfriamiento con baño de agua para controlar la exotermia). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, momento en el cual se encontró que la reacción era completa (según se monitorizó mediante CCF). Se eliminó el disolvente a presión reducida seguido por destilación azeotrópica con etanol. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 de malla) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano.

15

Etapas 2: 4-amino-3-bromo-2-metoxipiridina. Se cargó metanol (350 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un tubo de protección y septo y se enfrió hasta 0°C. Se añadió metal de sodio (23 g) al mismo lentamente en porciones. Tras haberse disuelto todo el metal de sodio, se añadió 4-amino-3-bromo-2-cloropiridina (23 g, 178 mmol) y se calentó la disolución a 180°C en un recipiente de presión durante 5-6 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se ajustó a pH 8 mediante adición de HCl conc. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se suspendió el residuo en acetato de etilo. Se eliminaron las impurezas no disueltas mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener producto puro.

20

Etapas 3: 5-[(3-bromo-2-metoxi-piridin-4-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona. Se cargó un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un condensador de reflujo con ácido de Meldrum (15,6 g, 108 mmol) y ortoformiato de trimetilo (143 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 2 h. Se añadió 4-amino-3-bromo-2-metoxipiridina (22 g, 108 mmol) y se continuó el calentamiento durante 4 h adicionales a 100°C. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta TA, se diluyó con hexano y se filtró para obtener el producto como un sólido amarillo.

25

30

Etapas 4: 8-bromo-7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona. Se cargó un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un condensador de aire con 5-[(3-bromo-2-metoxi-piridin-4-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (23 g, 64 mmol) y difenil éter (230 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 250°C durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno tras lo cual se enfrió hasta TA, se diluyó con hexano y se filtró para obtener un sólido oscuro. Se sometió el producto en bruto a reflujo en hexano durante 30 min y se filtró para obtener 8-bromo-7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona como un sólido marrón.

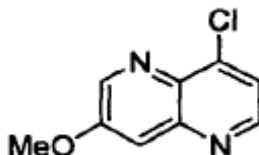
35

Etapas 5: 7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona. Se disolvió 8-bromo-7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona (12 g, 33,5 mmol) en metanol anhidro (240 ml) y se añadió Pd seco al 10%/C (2,4 g) cuidadosamente en porciones. Esto fue seguido por la adición en porciones de formiato de amonio (24 g) lo que provocó una exoterma. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se lavó con metanol caliente. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 de malla) eluyendo con acetato de etilo-metanol.

40

Etapas 6: 4-cloro-7-metoxi-[1,6]naftiridina. Se cargó un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un tubo

de protección de CaCl_2 con 7-metoxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona (28 g, 159 mmol) y POCl_3 (280 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo y se ajustó cuidadosamente el pH hasta 8 con carbonato de sodio sólido (reacción altamente exotérmica). Se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (230-400 de malla) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano.



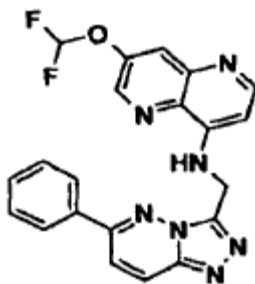
Etapa 1: 3-bromo-5-metoxipiridina. Se disolvió sodio (12 g) en metanol (150 ml) mientras se enfriaba, y se eliminó el MeOH en exceso a presión reducida para obtener NaOMe, que se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 100 ml). Se añadió una disolución de 3,5-dibromopiridina (100 g) en DMSO (500 ml) a metóxido de sodio y se agitó la mezcla a 90°C durante 2 h. Tras enfriar hasta TA, se añadió disolución de NaOH acuoso (3 M, 300 ml) y se extrajo la mezcla con Et_2O . Se lavó la capa de éter con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Tras la concentración se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:EtOAc 85:15) para proporcionar producto en bruto 3-bromo-5-metoxipiridina.

Etapa 2: 3-amino-5-metoxipiridina. Se añadió 3-bromo-5-metoxipiridina (15 g) a un recipiente de presión y se añadieron CuSO_4 (3,9 g) y amoniaco ac. al 25% (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a 135°C, luego se enfrió hasta TA, se basificó con disolución de NaOH acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . Tras la evaporación de los componentes volátiles, se obtuvo 3-amino-5-metoxipiridina como un sólido amarillo.

Etapa 3: 5-[(5-metoxi-piridin-3-ilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona. Se cargó un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un condensador de reflujo con ácido de Meldrum (14,4 g, 100 mmol) y ortoformiato de trimetilo (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100-105°C durante 2 h. Se añadió 5-amino-3-metoxipiridina (12,5 g, 100 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento durante 4 h adicionales a la misma temperatura. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta TA, se diluyó con hexano y se filtró para obtener el producto como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 4: metoxi-1H-[1,5]naftiridin-4-ona. Se cargó un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un condensador de aire con 5-[(5-metoxi-piridin-3-ilamino)-metilen]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (18 g) y difenil éter (180 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 240-250°C durante 5 min bajo atmósfera de N_2 tras lo cual se enfrió hasta TA, se diluyó con hexano y se filtró para obtener un sólido oscuro. Se sometió el producto en bruto a reflujo en hexano durante 30 min y se filtró para obtener el producto como un sólido marrón.

Etapa 5: 8-cloro-3-metoxi-1,5-naftiridina. Se cargó un matraz de fondo redondo de dos bocas equipado con un condensador de aire (protegido con un tubo de protección de CaCl_2) con 7-metoxi-1H-[1,5]naftiridin-4-ona (13 g) y POCl_3 (65 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se sometiera a reflujo a 120°C durante 12 h. Se eliminó el POCl_3 a vacío y se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. Se añadió EtOAc (75 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 50-60°C durante 15-20 min. Se eliminó el EtOAc separándolo mediante decantación. Se combinaron las fases orgánicas y se concentraron. Se disolvió el bruto obtenido en EtOAc (50ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso sat. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se suspendieron los sólidos resultantes en hexano, se agitaron durante 15 min, se filtraron y se secaron a vacío.



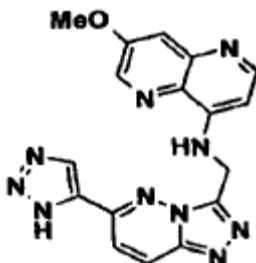
Ejemplo 83*

7-(Difluorometoxi)-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina

Se añadieron DMF (0,5 ml) y agua (0,1 ml) a un recipiente de presión que contenía 8-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-

b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol (50 mg, 135 μ mol), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (47 mg, 311 μ mol), carbonato de cesio (62 mg, 190 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 18 h, se enfrió hasta ta y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (DCM/MeOH+NH₄OH al 1%: de 100/0 a 90/10) proporcionó el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 17%). EM m/z = 420,1 [M+H]⁺.

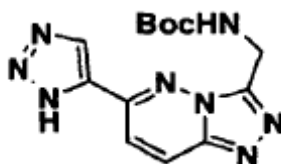
5 Calc. para C₂₁H₁₅F₂N₇O: 419,40.



Ejemplo 84*

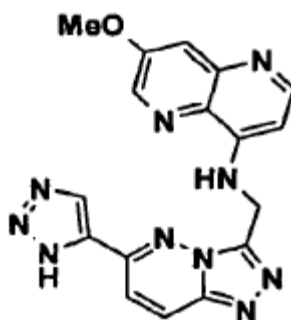
N-((6-(3H-1,2,3-Triazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina

1) Preparación de (6-(3H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

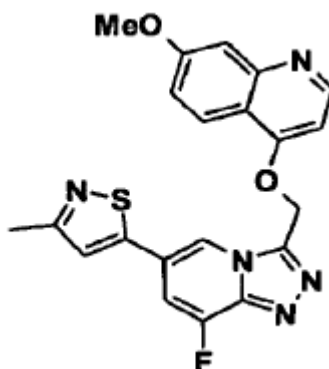


10 Se disolvieron (6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (0,109 g, 0,399 mmol) y azida de sodio (0,0285 g, 0,439 mmol) DMF (2 ml) a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA, luego a 70°C durante 3 h. Se añadió agua a TA y se extrajo la fase acuosa con EtOAc y 1-butanol. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se usó sin purificación adicional.

2) Preparación de N-((6-(3H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina



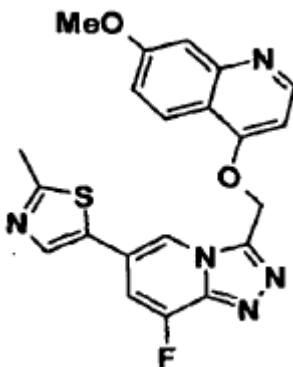
Preparada mediante un método similar a 7-metoxi-N-((6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina. EM m/z = 375,1 [M+H]⁺. Calc. para C₁₇H₁₄N₁₀O: 374,37



Ejemplo 85

4-((8-Fluoro-6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina

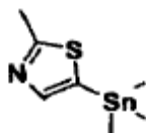
- Se añadió dioxano (3,6 ml) a 4-((6-cloro-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina (175 mg, 488 μmol), X-Phos (32,6 mg, 68,3 μmol), 3-metil-5-(trimetilestannil)isotiazol (153 mg, 585 μmol), acetato de paladio (7,67 mg, 34,1 μmol). Se purgó el matraz con argón y se selló. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 d. Se añadieron más X-Phos (32,6 mg, 68,3 μmol), acetato de paladio (7,67 mg, 34,1 μmol) y 3-metil-5-(trimetilestannil)isotiazol (153 mg, 585 μmol) y se continuó la agitación a 80°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se concentró a vacío y se purificó mediante MPLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: de 100/0 a 90/10). La purificación adicional mediante MPLC (ISCO, EtOAc/MeOH : 9/1, isocrática) proporcionó el compuesto del título (105 mg, rendimiento del 51%). EM m/z = 422,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: 421,46



Ejemplo 86

4-((8-Fluoro-6-(2-metiltiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina

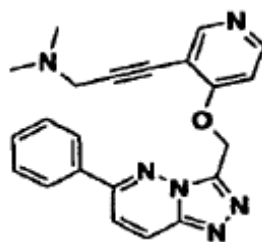
- 1) Preparación de 2-metil-5-(trimetilestannil)isotiazol



- Se añadió butil-litio (1,6 M en THF, 3,5 ml, 5,5 mmol) a una disolución agitada de 2-metiltiazol (0,45 ml, 5,0 mmol) en THF (15 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 40 min. Se añadió clorotrimetilestannano (1 M en THF, 5,0 ml, 5,0 mmol). Se continuó la agitación a -78°C durante 45 min. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se extrajo la fase acuosa con Et_2O . Se secaron los extractos orgánicos sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se usó en la siguiente etapa sin purificación (se obtuvieron 1,29 g). EM m/z = 264,1. Calc. para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{SSn}$: 261,94.

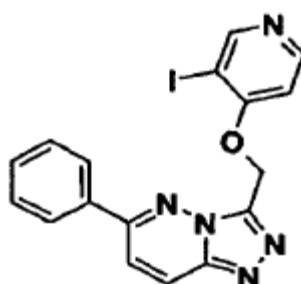
2) Preparación de 4-((8-fluoro-6-(2-metiltiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina

- Preparada mediante un método similar a 4-((8-fluoro-6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolina. EM m/z = 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: 421,46

Ejemplo 87*

N,N-Dimetil-3-(4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina

1) Preparación de 3-((3-yodopiridin-4-iloxi)metil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

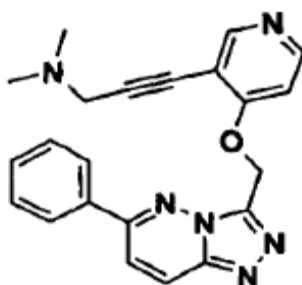


5

Se añadió carbonato de cesio (354 mg, 1087 μmol) a una mezcla de (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol (123 mg, 544 μmol) (denominado 77289-19-99) y (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol (123 mg, 544 μmol) en DMSO (1,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 2 h bajo irradiación con microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC proporcionó el compuesto del título (161 mg, rendimiento del 69%).

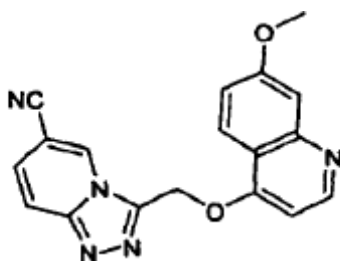
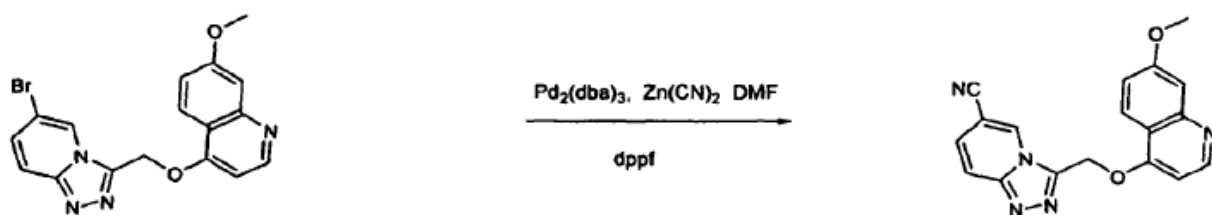
10

2) Preparación de N,N-dimetil-3-(4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina



15

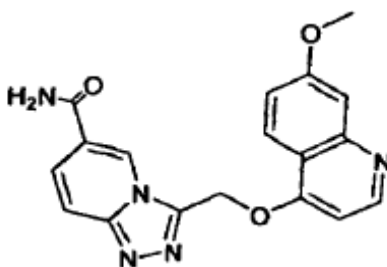
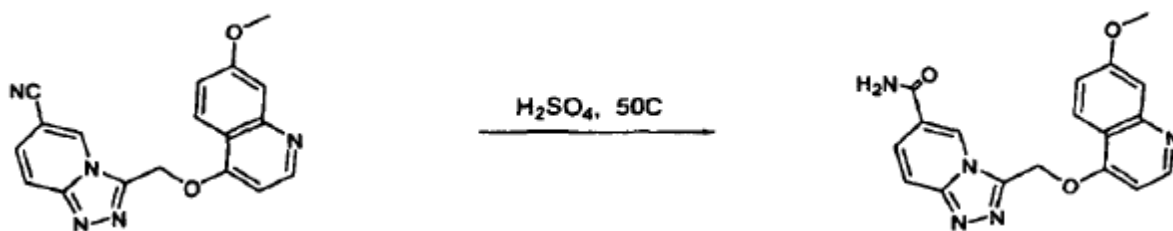
Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (14,4 mg, 12,5 μmol) a una suspensión de 3-((3-yodopiridin-4-iloxi)metil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (107 mg, 249 μmol) y 1-dimetilamino-2-propino (80,4 μl , 748 μmol) en THF (0,6 ml) y trietilamina (591 μl , 4238 μmol) a TA. Se añadió yoduro de cobre (I), al 99,999% (4,75 mg, 24,9 μmol) y se agitó la mezcla de reacción a 75°C (baño de aceite) durante ~75 min. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se concentró a vacío. La purificación mediante MPLC (ISCO, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: de 100/0 a 90/10) proporcionó el compuesto del título. EM m/z = 385,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$: 384,44

Ejemplo 88Preparación de 3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbonitrilo.

- 5 Se preparó 4-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolína tal como se describió anteriormente en el método general A.

Se disolvió 4-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolína (0,050 g, 0,13 mmol) en DMF (1 ml), luego se añadieron cianuro de zinc (0,023 g, 0,19 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0,0072 g, 0,013 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0059 g, 0,0065 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 8 horas. Se añadieron cianuro de zinc (0,012 g, 0,095 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0,004 g, 0,0065 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,003 g, 0,0032 mmol) adicionales y se continuó el calentamiento a 100°C durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó la muestra mediante CCF preparativa eluyendo con el 10% de amoníaco 7 N en metanol/diclorometano para proporcionar 3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbonitrilo (23 mg, rendimiento del 53%) como un sólido blanco.

EM (ESI ión pos.) m/z: 332,1 (MH⁺).

Ejemplo 89

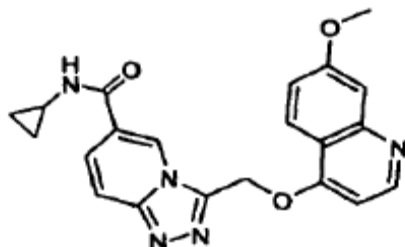
- 20 Preparación de 3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.

Se preparó 3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbonitrilo tal como se describió anteriormente.

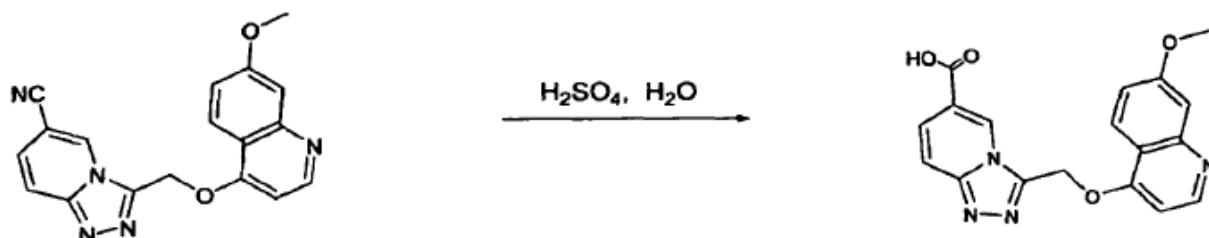
Se disolvió 3-((7-metoxiquinolín-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbonitrilo (0,050 g, 0,15 mmol) en ácido

sulfúrico concentrado (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 30 minutos. Se vertió lentamente la mezcla de reacción en bicarbonato de sodio acuoso saturado frío. Se formó un precipitado que se recogió sobre una frita de vidrio, lavando con agua. Se transfirió el sólido con diclorometano/metanol a un matraz y se secó a alto vacío para proporcionar 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida (0,050 g, rendimiento del 95%) como un sólido de color tostado.

EM (ESI ión pos.) m/z: 350,2 (MH⁺).



Ejemplo 90

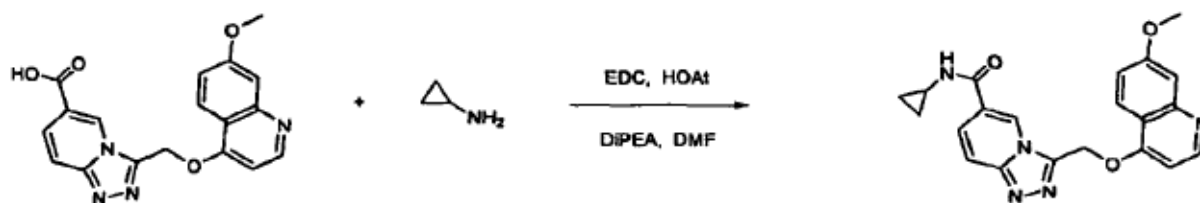


Preparación de ácido 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico.

Se preparó 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbonitrilo tal como se describió anteriormente.

Se disolvió 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbonitrilo (0,050 g, 0,15 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (0,375 ml) y agua (0,125 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 3,5 horas luego se vertió lentamente en hielo. Se ajustó la mezcla a aproximadamente pH 7 con carbonato de sodio acuoso saturado. Se formó un precipitado que se recogió sobre una frita de vidrio, lavando con agua. Se secó el sólido a alto vacío para proporcionar ácido 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (0,047 g, rendimiento del 89%) como un sólido de color tostado.

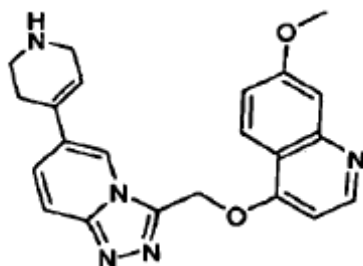
EM (ESI ión pos.) m/z: 351,1 (MH⁺).



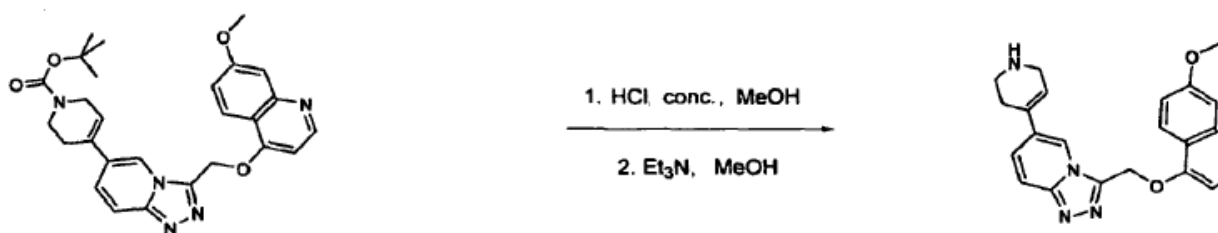
Preparación de N-ciclopropil-3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.

Se añadieron ácido 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (0,047 g, 0,13 mmol), ciclopropanamina (0,011 ml, 0,16 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,018 g, 0,13 mmol) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, (0,039 g, 0,20 mmol) a un matraz de reacción, luego se suspendieron en DMF (1 ml). Se añadió N-etildisopropilamina (0,070 ml, 0,40 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, luego se trituro con agua. Se recogió el sólido sobre una frita de vidrio, lavando con agua. Se purificó la muestra mediante CCF preparativa eluyendo con el 8% de amoníaco 7 N en metanol/diclorometano para proporcionar N-ciclopropil-3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida (0,023 g, rendimiento del 44%) como un sólido de color tostado.

EM (ESI ión pos.) m/z: 390,2 (MH⁺).



Ejemplo 91

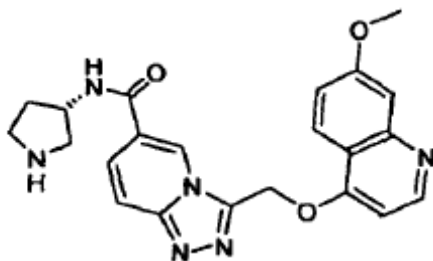


Preparación de 7-metoxi-4-((6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)quinolina.

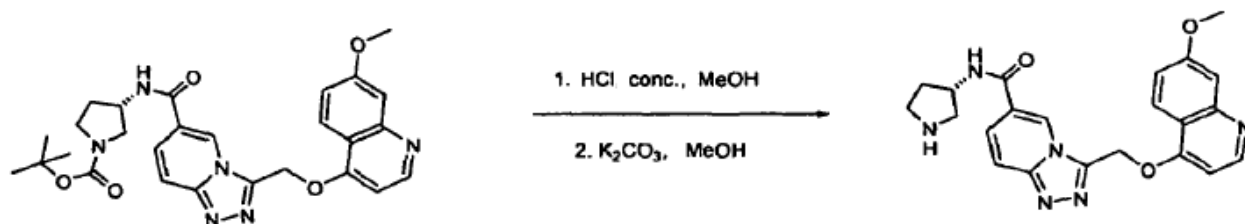
- 5 Se preparó 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo tal como se describe en el método general A.

Se disolvió 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,113 g, 0,23 mmol) en metanol (3 ml), luego se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,500 ml, 6,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a vacío. Se suspendió el sólido restante en metanol (1 ml), luego se añadió trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol). Se agitó la disolución transparente a temperatura ambiente durante 2 horas luego se concentró a vacío. Se purificó la muestra mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con el 8% de amoníaco 7 N en metanol/diclorometano para proporcionar 7-metoxi-4-((6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)quinolina (0,038 g, rendimiento del 42%) como un sólido de color tostado.

- 15 EM (ESI ión pos.) m/z: 388,1 (MH⁺)



Ejemplo 92



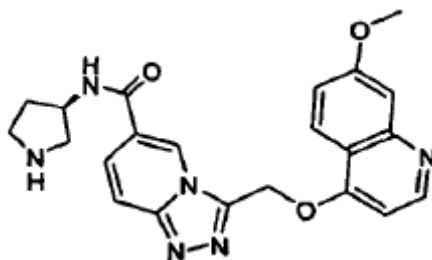
Preparación de (S)-3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-N-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.

- 20 Se preparó (S)-3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo tal como se describió anteriormente para N-ciclopropil-3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.

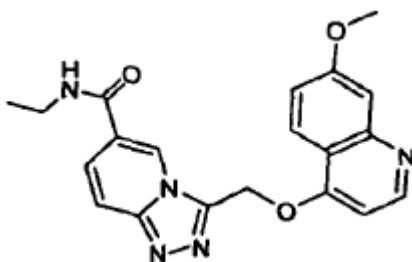
Se disolvió (S)-3-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,050 g, 0,096 mmol) en metanol (1,5 ml), luego se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,400 ml, 4,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas luego se concentró a vacío. Se disolvió el sólido restante en metanol (1 ml), luego se añadió carbonato de potasio (0,062 g, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a vacío. Se purificó la muestra mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con el 10%-15% de amoníaco 7 N en metanol/diclorometano para proporcionar (S)-3-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-N-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida (0,039 g, rendimiento del 97%) como un sólido de color amarillo pálido.

EM (ESI ión pos.) m/z: 419,2 (MH⁺).



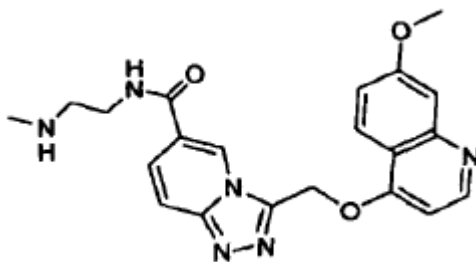
Ejemplo 93

Se preparó (R)-3-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-N-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida tal como se describió anteriormente para (S)-3-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-N-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.

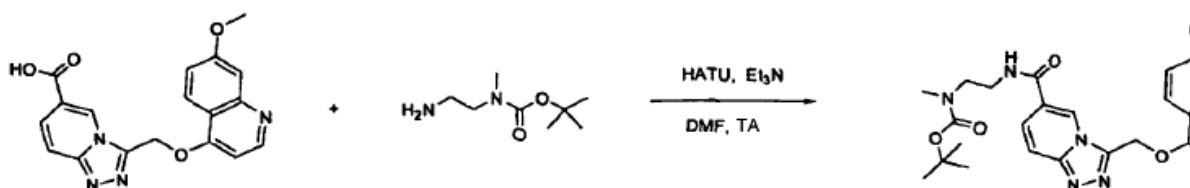


Ejemplo 94

Se preparó N-etil-3-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida tal como se describió anteriormente para N-ciclopropil-3-(7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.



Ejemplo 95



Preparación de 2-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)etil(metil)carbamato de terc-butilo

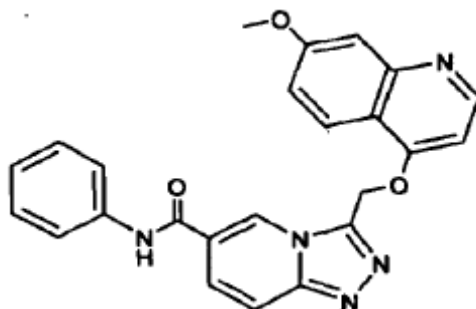
Se preparó ácido 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico tal como se describió anteriormente.

- 5 Se disolvió ácido 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (0,072 g, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml), luego se añadieron éster terc-butílico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metilcarbámico (0,054 ml, 0,31 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3, 3-tetrametiluronio (0,12 g, 0,31 mmol) y trietilamina (0,043 ml, 0,31 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a vacío. Se purificó la muestra mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con el 6% de amoníaco
- 10 7 N en metanol/diclorometano para proporcionar 2-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)etil(metil)carbamato de terc-butilo (0,097 g, rendimiento del 93%) como un sólido de color amarillo pálido.

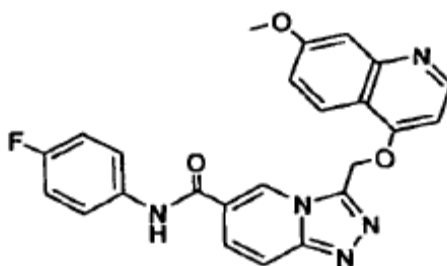
EM (ESI ión pos.) m/z: 507,3 (MH⁺).

Preparación de 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-N-(2-(metilamino)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.

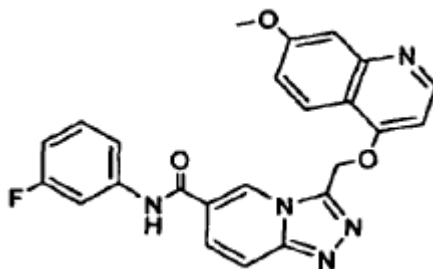
- 15 Se desprotegió 2-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)etil(metil)carbamato de terc-butilo tal como se describió anteriormente para 7-metoxi-4-((6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metoxi)quinolina.

Ejemplo 96*

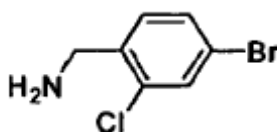
- 20 Se preparó 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida tal como se describió para 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-N-(2-(metilamino)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 97

- 25 Se preparó N-(4-fluorofenil)-3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida tal como se describió para 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-N-(2-(metilamino)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.

Ejemplo 98

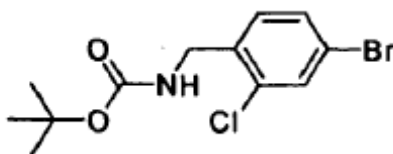
Se preparó N-(3-fluorofenil)-3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida tal como se describió para 3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-N-(2-(metilamino)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida.



5

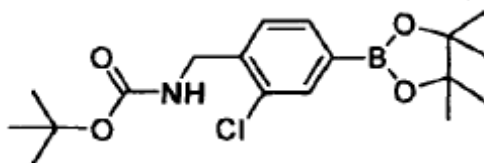
(4-Bromo-2-clorofenil)metanamina. A una disolución de 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (2500 mg, 11549 μmol) en THF (20 ml) a 0°C se le añadió complejo de metilsulfuro de borano, disol. 2,0 M en THF (28873 μl , 57747 μmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante la noche calentándose hasta 23°C. Se enfrió la reacción hasta 0°C y se extinguió con MeOH (15 ml). Luego se repartió la reacción entre CHCl_3 (100 ml) y NaOH 1 M (100 ml). Se secó la fase orgánica con salmuera y MgSO_4 . Luego se concentró la fase orgánica para dar un aceite a presión reducida y se purificó en sílice (80 g) eluyendo con del 0>6% de NH_3 2 M en MeOH/DCM y se aisló el producto como un aceite incoloro. EM (ESI ión pos.) m/z: 220/222 (MH⁺). Masa exacta calc. para $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrClN}$: 219/221

10



4-Bromo-2-clorobencilcarbamato de terc-butilo. A una disolución agitada de (4-bromo-2-clorofenil)metanamina (2200 mg, 9978 μmol) en DCM (10 ml) se le añadió anhídrido de BOC (9978 μl , 9978 μmol) [1 M en THF] y se agitó durante 1 h a 23°C tras lo cual se añadió etilendiamina (1 ml). Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo en 80 g de sílice eluyendo el producto con del 0>50% de Hex/EtOAc.

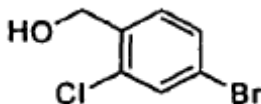
15



2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de terc-butilo. Se burbujó una suspensión de 4-bromo-2-clorobencilcarbamato de terc-butilo (1670 mg, 5209 μmol), bis(pinacolato)diboro (1455 mg, 5730 μmol), aducto de dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (190,6 mg, 260,4 μmol) y acetato de potasio (1022 mg, 10418 μmol) en dioxano (8 ml) con argón durante 5 min, luego se calentó hasta 120°C en un vial apropiadamente sellado con agitación. Tras 1 h, se repartió la reacción entre DCM (50 ml) y NaHCO_3 al 5% (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se concentró, luego se purificó en 80 g de sílice eluyendo con del 0>40% de EtOAc/hexanos y se aisló el producto como un aceite ámbar viscoso.

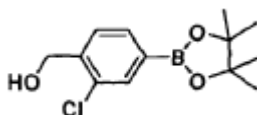
20

25

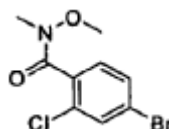


(4-Bromo-2-clorofenil)metanol. A una disolución agitada de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (11,1 g, 47 mmol) en THF

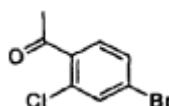
(100 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió complejo de metilsulfuro de borano (9,4 ml, 94 mmol) mediante una jeringa a lo largo de 10 min. El desprendimiento de gas fue bastante evidente. Se retiró el baño de hielo, y una vez que disminuyó el desprendimiento de gas se calentó suavemente la reacción a reflujo durante 1 h. Se extinguió lentamente la reacción con MeOH (50 ml) y HCl 2 M (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con 9:1 CHCl₃/IPA (150 ml). Se secó la fase orgánica con NH₄Cl sat., MgSO₄, luego se concentró para dar un aceite incoloro a presión reducida. El producto cristalizó tras 1 semana de reposo puro.



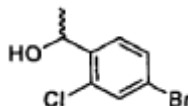
(2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil). Se burbujeó una suspensión de (4-bromo-2-clorofenil)metanol (1000 mg, 4515 μmol), bis(pinacolato)diboro (1261 mg, 4967 μmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (165,2 mg, 225,8 μmol) y acetato de potasio (886,2 mg, 9030 μmol) en dioxano (5 ml) con argón durante 10 min, luego se calentó hasta 120°C con agitación en un vial apropiadamente sellado. Tras 1 h, luego se repartió la reacción entre DCM (50 ml) y NaHCO₃ al 5% (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentró, luego se purificó en 80 g de sílice eluyendo con del 0>70% de EtOAc/Hex. Se aisló el producto como un aceite de color ámbar claro.



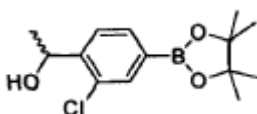
A una disolución agitada de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (3,45 g, 15 mmol) y DIEA (7,7 ml, 44 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió HATU (6,1 g, 16 mmol) a 23°C bajo nitrógeno. Se agitó la suspensión oscurecida durante 1 h, luego se añadió clorhidrato de n,o-dimetilhidroxilamina (2,1 g, 22 mmol). Se agitó la disolución durante la noche a 23°C. Luego se repartió la reacción entre NaHCO₃ al 2,5% (250 ml) y dietil éter (100 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con éter (2x50 ml). Se secaron los extractos de éter combinados sobre MgSO₄, luego se concentraron para dar un aceite ámbar a presión reducida. Se aisló 4-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida como un aceite de color ámbar claro.



1-(4-Bromo-2-clorofenil)etanona. A una disolución agitada de 4-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (890 mg, 3195 μmol) en THF (10 ml) a -5°C bajo nitrógeno se le añadió lentamente bromuro de metilmagnesio 3,0 M en dietil éter (1278 μl, 3834 μmol). Tras 30 min se añadieron otros 1,3 ml (3,8 mmol; 1,2 eq) de MeMgBr a 23°C. Tras una hora adicional, la CL-EM sugirió una conversión del 95%. Se extinguió la reacción con NH₄Cl sat. (10 ml) y se lavó la torta blanca resultante repetidas veces con dietil éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y NaCl sat., luego se forzaron a través de un tapón de sílice (10 g). Se aisló 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanona como un aceite incoloro.



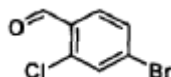
1-(4-Bromo-2-clorofenil)etanol. A una disolución agitada de 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanona (700 mg, 2998 μmol) en THF (20 ml) se le añadieron borohidruro de sodio (340 mg, 8994 μmol) y metanol (5 ml). Se agitó la suspensión de reacción durante la noche a 30°C. Luego se repartió la reacción entre EtOAc (50 ml) y NH₄Cl sat. (25 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2x25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se concentraron, luego se purificaron en sílice (40 g) eluyendo con del 10>40% de EtOAc/hexanos. Se aisló el producto como un aceite incoloro.



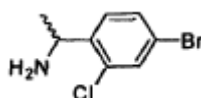
1-(2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanol. Se burbujeó una suspensión de 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanol (600 mg, 2548 μmol), bis(pinacolato)diboro (712 mg, 2802 μmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (93,2 mg, 127 μmol), acetato de potasio (319 μl,

5095 μmol) en dioxano (5 ml) con argón durante 5 min, luego se calentó hasta 120°C en un vial apropiadamente sellado. Luego se repartió la reacción entre EtOAc (25 ml) y NaHCO_3 al 5% (25 ml).

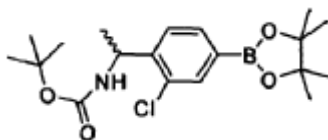
Se lavó adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2x20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con NH_4Cl sat., MgSO_4 , se concentraron, luego se purificaron en sílice (80 g) eluyendo con del 10>35% de EtOAc/Hex. Se aisló el producto como un aceite incoloro.



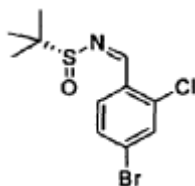
4-bromo-2-clorobenzaldehído. A una disolución agitada de (4-bromo-2-clorofenil)metanol (4,5 g, 20 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (9,3 g) a 23°C. La reacción presentó reflujo tras la adición. Tras 20 min, la CCF (1:4 EtOAc/Hex) sugirió la conversión completa del alcohol. Luego se lavó la suspensión con NaHCO_3 al 5% (100 ml más 15 g de NaHCO_3 seco). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se concentró en sílice seca (15 g), luego se purificó en sílice (120 g) eluyendo con del 0>10% de EtOAc/hex. Se aisló 4-bromo-2-clorobenzaldehído como un sólido blanco.



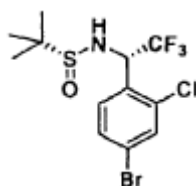
1-(4-Bromo-2-clorofenil)etanamina. Se agitó una disolución de 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanona (2,430 g, 10 mmol), amoniaco, disolución 2,0 M en metanol (26 ml, 52 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (6 ml, 21 mmol) durante 16 h en un recipiente sellado. Luego se añadió la reacción a una suspensión recién preparada de sodio borohidruro en polvo, al 98% (4 g, 104 mmol) en MeOH (20 ml). La reacción exotérmica comenzó a las 9:45 am, luego se continuó con la agitación con un baño de calentamiento externo a 45°C durante 45 min. Luego se añadió agua (10 ml) a la reacción y se agitó durante 10 min adicionales. Se retiró el sólido blanco resultante mediante filtración a través de Celite, y se redujo el volumen de filtrado a presión reducida. Luego se repartió esta suspensión entre 9:1 CHCl_3/IPA (30 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 9:1 CHCl_3/IPA (2x10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se concentraron, luego se purificaron en sílice (80 g) eluyendo con del 0>5% de NH_3 2 M en MeOH/DCM. EM (ESI ión pos.) m/z: 234/236 (MH⁺). Masa exacta calc. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrClN}$: 233/235. Se aisló 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina como un aceite incoloro.



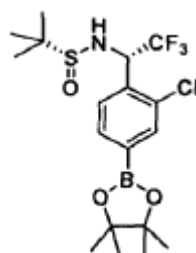
1-(2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo. A una disolución agitada de 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina (950 mg, 4051 μmol) en DCM (5 ml) se le añadió anhídrido de BOC (4861 μl , 4861 μmol) [1 M en THF]. Se agitó la reacción durante 18 h a 23°C. Se añadió etanolamina (0,25 ml) y se agitó durante 5 min. Luego se repartió la reacción entre dietil éter (50 ml) y NaHCO_3 al 5% (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se concentró, luego se purificó en sílice (80 g) eluyendo con del 0>20% de EtOAc/hexanos. BOC 1,10 g. Se burbujeó una suspensión del producto intermedio de bromo-BOC, bis(pinacolato)diboro (1132 mg, 4456 μmol), aducto de dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (148 mg, 203 μmol), y acetato de potasio (795 mg, 8102 μmol) en dioxano (8 ml) con argón durante 5 min, luego se calentó hasta 120°C en un recipiente apropiadamente sellado durante 2 h. Luego se repartió la reacción entre 9:1 CHCl_3/IPA (50 ml) y NH_4Cl sat. (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó el producto en sílice (80 g) eluyendo con del 10>15% de EtOAc/Hex. Se aisló 1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo como una espuma blanca.



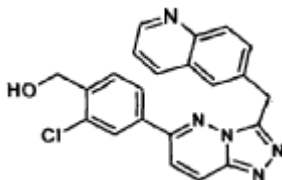
(R, Z)-N-(4-Bromo-2-clorobenziliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. Se agitó una suspensión de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (1150 mg, 5240 μmol), (r)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (1588 mg, 13100 μmol), sulfato de cobre (II) (696,4 μl , 15720 μmol) en DCM (10 ml) a 37°C durante 78 h. Se filtró la reacción a través de Celite, y se lavó el sólido repetidas veces con DCM. Se concentró el filtrado, luego se purificó en sílice (80 g) eluyendo el producto con del 0>30% de EtOAc/Hex. EM (ESI ión pos.) m/z: 322/324 (MH⁺). Masa exacta calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrClNOS}$: 321/323.



(R)-N-((S)-1-(4-Bromo-2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. A una disolución agitada de (R,Z)-N-(4-bromo-2-clorobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1370 mg, 4246 μmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (943 μl , 6369 μmol) en DMF (5 ml) se le añadió 1,3-bis(1-adamantil)imidazol-2-ilideno (143 mg, 425 μmol). Se agitó la reacción a 35°C durante 18 h, luego se extinguió con NH_4Cl sat. (10 ml). Se repartió la reacción entre EtOAc (40 ml) y NaHCO_3 al 5% (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se concentró para dar un aceite a partir de tolueno, luego se purificó en sílice (80 g) eluyendo con del 20>30% de EtOAc/Hex. Se aisló el producto como un sólido blanco.

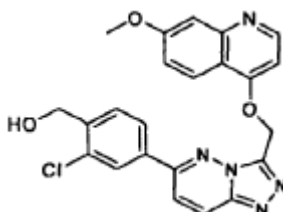


(R)-N-((S)-1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. Se burbujeó una suspensión de (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (950 mg, 2419 μmol), bis(pinacolato)diboro (676 mg, 2661 μmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (88,5 mg, 121 μmol) y acetato de potasio (475 mg, 4839 μmol) en dioxano (6 ml) con argón durante 5 min. Luego se selló apropiadamente la reacción y se calentó hasta 120°C con agitación durante 1 h. Luego se repartió la reacción entre EtOAc (25 ml) y NaHCO_3 al 5% (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se concentró, luego se purificó en sílice (120 g) eluyendo el producto con del 10>20% de EtOAc/hexanos. Se aisló el producto como un sólido blanco ceroso. EM (ESI ión pos.) m/z: 440 (MH⁺). Masa exacta calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BClF}_3\text{NO}_3\text{S}$: 439.



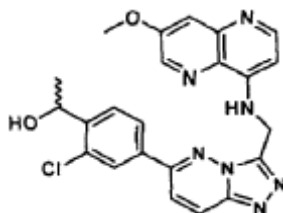
Ejemplo 99*

(2-Cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)fenil)metanol. Se burbujeó una suspensión de 6-((6-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolina (170 mg, 575 μmol), (2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (309 mg, 1150 μmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (126 mg, 172 μmol), carbonato de cesio (749 mg, 2299 μmol) en dioxano (0,3 ml) y agua (0,3 ml) con argón durante 5 min, luego se calentó hasta 100°C con agitación. 1:30 am. Tras 90 min, la CL-EM sugirió una conversión del 95%. Luego se repartió la reacción entre 9:1 CHCl_3/IPA (25 ml) y NaHCO_3 al 5% (15 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 9:1 CHCl_3/IPA (2x10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO_4 , se concentraron en sílice seca (10 g), y luego se purificaron en sílice (12 g) eluyendo con del 0>10% NH_3 2 M en MeOH/DCM. Se trituró el sólido resultante con metanol (2 ml) y se recogió mediante filtración. EM (ESI ión pos.) m/z: 402 (MH⁺). Masa exacta calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$: 401.



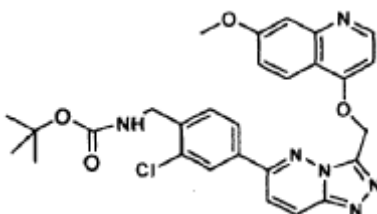
Ejemplo 100*

(2-Cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)metanol. Se burbujeó una suspensión de 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (200 mg, 585 μ mol), (3-cloro-4-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (173 mg, 644 μ mol), aducto de dicloro [1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (21 mg, 29 μ mol) y carbonato de sodio (2 M; 1170 μ l, 2341 μ mol) en DME (2 ml) con argón durante 10 min, luego se calentó hasta 85°C durante 6 h. Luego se repartió la reacción entre 9:1 CHCl₃/IPA (25 ml) y NaHCO₃ al 5% (10 ml) y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 9:1 CHCl₃/IPA (2x10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO₄, luego se concentraron en sílice seca a presión reducida. Se purificó el producto en 40 g de sílice eluyendo con del 0>12% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM y se aisló como un polvo blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z: 448 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₃H₁₈ClN₅O₃: 447.



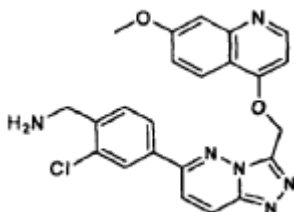
Ejemplo 101*

1-(2-Cloro-4-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)etanol. Se burbujeó una suspensión de 1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanol (228 mg, 807 μ mol), N-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina (197 mg, 576 μ mol), aducto de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (127 mg, 173 μ mol), carbonato de cesio (751 mg, 2306 μ mol) en dioxano (3 ml) y agua (0,6 ml) con argón durante 5 min, luego se calentó hasta 100°C durante 6 h. Luego se repartió la reacción enfriada entre 9:1 CHCl₃/IPA (20 ml) y NaOH 1 M (15 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 9:1 CHCl₃/IPA (2x10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se concentraron, luego se purificaron en 40 g de sílice eluyendo con unas condiciones isocráticas del 7% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM. Se purificó adicionalmente el producto mediante HPLC prep. eluyendo con agua/ACN (TFA al 0,1%). Tras reducir las fracciones recogidas para dar un producto transparente, se disolvió el residuo en 1:1 ACN/agua y se ajustó el pH a 9 con NaOH 1 M (3-4 gotas). Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó el sólido con agua (2 ml). EM (ESI ión pos.) m/z: 462 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₃H₂₀ClN₇O₂: 461.



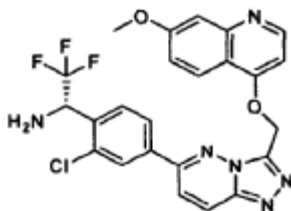
Ejemplo 102*

(2-Cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)metilcarbamato de terc-butilo. Se burbujeó una suspensión de 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (200 mg, 585 μ mol), 2-cloro-4-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamato de terc-butilo (323 mg, 878 μ mol), aducto de dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (86 mg, 117 μ mol), carbonato de cesio (763 mg, 2341 μ mol) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) con argón durante 10 min, luego se calentó hasta 100°C durante 18 h. Luego se repartió la reacción entre 9:1 CHCl₃/IPA (50 ml) y NaHCO₃ al 5% (25 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 9:1 CHCl₃/IPA (2x10 ml). Luego se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron en sílice (40 g) eluyendo con del 0>6% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM. Se aisló el producto como un sólido blanquecino. 84024-19-2, EM (ESI ión pos.) m/z: 547 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₈H₂₇ClN₆O₄: 546.



Ejemplo 103*

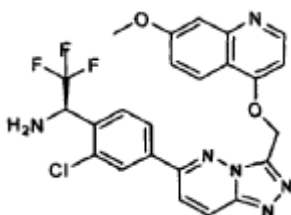
- 5 2-Cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)metanamina. Se agitó una disolución de (2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)metilcarbamato de terc-butilo (85 mg, 155 μ mol) en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) durante 30 min a 23°C. Se eliminaron los disolventes a presión reducida, luego se repartió el residuo entre 9:1 DCM/IPA (10 ml) y NaOH 1 M (5 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM (2x5 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, luego se redujeron para dar un sólido blanquecino a presión reducida. EM (ESI ión pos.) m/z: 447 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₃H₁₉ClN₆O₂: 446.



Ejemplo 104*

- 10 (S)-1-(2-Cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanamina.

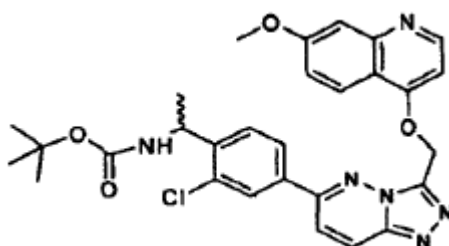
- Se agitó una disolución de (R)-N-((S)-1-(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (135 mg, 218 μ mol) en MeOH (2 ml) y HCl 4 M (2 ml) durante 30 min a 35°C. La CL-EM sugirió una conversión completa. Se eliminaron los disolventes a presión reducida con destilación azeotrópica a partir de tolueno. Se disolvió el residuo en MeOH (10 ml) y se añadió carbonato de Si (2 g; 1,4mmol). Se agitó la suspensión durante 30 min, luego se recogió el filtrado mediante filtración. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo en sílice (12 g) eluyendo el producto con el 0>5% de MeOH/DCM. EM (ESI ión pos.) m/z: 515 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₄H₁₈ClF₃N₆O₂: 514.



Ejemplo 105*

- 20 (R)-1-(2-Cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanamina.

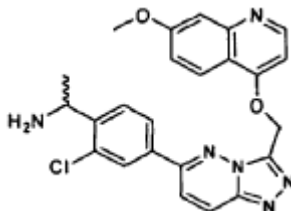
- Se agitó una disolución de (S)-N-((R)-1-(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (62 mg, 100 μ mol) en MeOH (2 ml) y HCl 5 M (2 ml) a 35°C durante 18 h. La CL-EM sugirió una conversión completa. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se disolvió el residuo en MeOH (20 ml). Se añadió carbonato de Si (1,3 g; 0,9 mmol) a la disolución y se agitó durante 2 h. Se aisló el filtrado mediante filtración y se redujo para dar una película a presión reducida. Se purificó el producto en sílice (4 g) eluyendo con el 7% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM. EM (ESI ión pos.) m/z: 515 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₄H₁₈ClF₃N₆O₂: 514.



Ejemplo 106*

- 30 1-(2-Cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo. Se burbujeó en primer lugar una suspensión de 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxi)-7-metoxiquinolona (180 mg, 527 μ mol), 1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo (302 mg, 790 μ mol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (77,1 mg, 105 μ mol), carbonato de cesio (686 mg, 2107 μ mol) en DMF (2 ml) y agua (0,4 ml) con argón durante 5 min, luego se calentó

hasta 100°C con agitación. 2:20 pm. Tras 10 min, la CL-EM sugirió una conversión del >95%. Luego se repartió la reacción entre 9:1 CHCl₃/IPA (20 ml) y NaOH 1 M (5 ml). Luego se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentró y se purificó en sílice (40 g) eluyendo con unas condiciones isocráticas del 4% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM. EM (ESI ión pos.) m/z: 561 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₉H₂₉ClN₆O₄: 560.

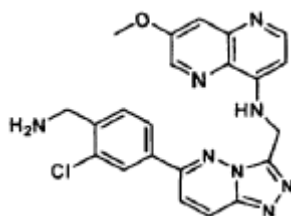


5

Ejemplo 107*

1-(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxy)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)etanamina. Se agitó una disolución de 1-(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-iloxy)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 178 μmol) en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) durante 30 min a 23°C. Se eliminaron los disolventes a presión reducida (¡se sugiere destilación azeotrópica sin tolueno!) y se disolvió el residuo en CHCl₃/IPA (10 ml). Se agitó la disolución como una suspensión con carbonato de Si (1,3g; 1 mmol) durante 30 min. Se filtró la suspensión y se redujo el filtrado para dar una película ámbar (150 mg). Se purificó el producto en sílice (12 g) eluyendo con del 4-7% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM. EM (ESI ión pos.) m/z: 461 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₄H₂₁ClN₆O₂: 460.

10

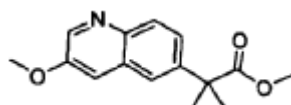


Ejemplo 108*

N-((6-(4-(aminometil)-3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina. A una disolución agitada de (2-cloro-4-(3-((7-metoxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)metilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 128 μmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml). Se agitó la disolución de reacción durante 30 min a 23°C. Luego se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo en prep-HPLC usando un gradiente de agua/ACN (TFA al 0,1%). Se disolvió el sólido resultante en 1:1 ACN/agua (1 ml) y se ajustó el pH a 10 con NaOH 1 M (aproximadamente 10 gotas).

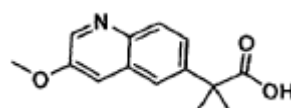
20

Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó con agua (5 ml). EM (ESI ión pos.) m/z: 447 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₂H₁₉ClN₈O: 446.



2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metilpropanoato de metilo. A una disolución agitada de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)acetato de metilo (450 mg, 1946 μmol) en THF (5 ml) a -70°C bajo nitrógeno se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano (5838 μl, 5838 μmol). Se agitó la disolución de color rojo oscuro durante 10 min, luego se añadió yodometano (364 μl, 5838 μmol) en THF (1 ml). Se retiró la reacción del baño de enfriamiento, y se monitorizó mediante CL-EM tras 45 min. La CL-EM sugirió una conversión muy limpia. Se extinguió la reacción con NH₄Cl sat. (5 ml) y NaHCO₃ (5 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x40 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se concentraron, luego se purificaron en sílice (40 g) eluyendo con del 10>30% de EtOAc/Hex. EM (ESI pos, ion) m/z: 260 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₅H₁₇NO₃: 259.

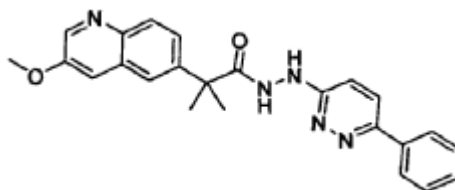
30



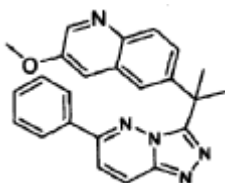
Ácido 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metilpropanoico. Se agitó una disolución de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metilpropanoato de metilo (400 mg, 1543 μmol), LiOH (1928 μl, 7713 μmol) [4 M], MeOH (2 ml) y THF (2 ml) a 50°C durante la noche. La CL-EM sugirió una conversión completa. Se enfrió la disolución, se acidificó a pH 1 con HCl 5 M, y se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó la torta blanca con agua (2 ml) y EtOH (1 ml). Se secó el

35

producto al aire durante 3 h y se aisló como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z: 246 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₄H₁₅NO₃: 245.



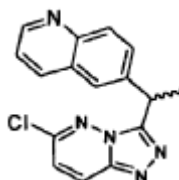
- 5 2-(3-Metoxiquinolin-6-il)-2-metil-N'-(6-fenilpiridazin-3-il)propanohidrazida. Se agitó una suspensión de ácido 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metilpropanoico (92 mg, 375 μmol), DIEA (66 μl, 375 μmol) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n',n-tetrametiluronio (143 mg, 375 μmol) en DMF durante 2 h a 23°C. A la disolución se le añadió 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (70 mg, 375 μmol) y se agitó durante 72 h a 23°C. Se repartió la reacción entre 9:1 CHCl₃/IPA (25 ml) y NaOH 1 M (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se concentró para dar un sólido a partir de tolueno a presión reducida. Se trituró el sólido con ACN (2 ml) y se recogió mediante filtración. Se
10 aisló 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metil-N'-(6-fenilpiridazin-3-il)propanohidrazida como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.) m/z: 414 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₄H₂₅N₅O₂: 413.



Ejemplo 109*

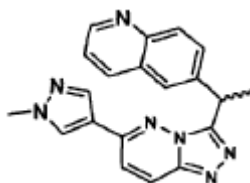
3-Metoxi-6-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)propan-2-il)quinolina.

- 15 Se calentó una disolución de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metil-N'-(6-fenilpiridazin-3-il)propanohidrazida (270 mg, 653 μmol) en TFA (2 ml) hasta 150°C en microondas (6 bar; 20 W) durante 2 h. La CL-EM sugirió una conversión muy buena: 89425-17-1. Se concentró la reacción a presión reducida, luego se repartió entre CHCl₃/IPA (50 ml) y NaOH 1 M (50 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con CHCl₃/IPA (15 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se concentraron, luego se disolvieron en ACN (2 ml). Se lavó el sólido cristalizado con
20 ACN (1 ml) y se secó a presión reducida. EM (ESI ión pos.) m/z: 396 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₄H₂₁N₅O: 395.



Ejemplo 110*

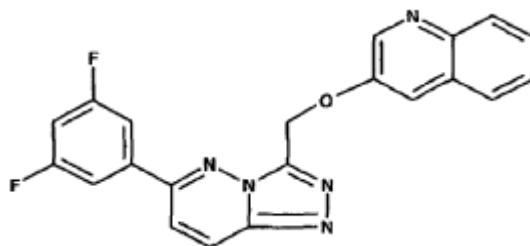
- 25 6-(1-(6-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Se calentó una disolución de N'-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(quinolin-6-il)-propanohidrazida (4300 mg, 13119 μmol) en TFA (40 ml) hasta 120°C con microondas durante 40 min. La CL-EM sugirió una conversión muy buena. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se repartió el residuo entre 9:1 CHCl₃/IPA (75 ml) y NaOH 1 M (100 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 9:1 CHCl₃/IPA (2x25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se concentraron y se disolvió el residuo aceitoso en ACN/MeOH (2 ml). Se aisló el sólido resultante tras 2 h mediante filtración y se lavó con ACN (5 ml). Se aisló 6-(1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina como un sólido blanco. EM (ESI ión pos.)
30 m/z: 310 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₁₆H₁₂ClN₅: 309.



Ejemplo 111*

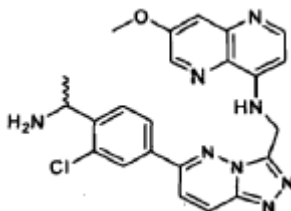
6-(1-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Se burbujeó una suspensión de 6-(1-

(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etilquinolina (106 mg, 342 μmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (142 mg, 684 μmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (25 mg, 34 μmol) y carbonato de cesio (446 mg, 1369 μmol) en DMF (1 ml) y agua (0,5 ml) durante 5 min con argón, luego se calentó hasta 100°C en un vial apropiadamente sellado durante 30 min. Luego se repartió la reacción entre CHCl_3/IPA 9:1 (20 ml) y NaOH 1 M (5 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con CHCl_3/IPA 9:1 (5 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se concentraron para dar un sólido a partir de tolueno, luego se purificaron en sílice (12 g) eluyendo con del 30>50% del 10% de NH_3 2 M en MeOH/DCM . Se aisló 6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina como cristales blanquecinos a partir de ACN (1 ml). EM (ESI ión pos.) m/z: 356 (MH^+). Masa exacta calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_7$: 355.



Ejemplo 112*

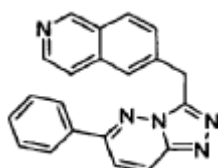
3-(6-(3,5-Difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metoxiquinolina. A una mezcla de quinolin-3-ol (0,058 g, 0,40 mmol), (6-(3,5-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol (0,104 g, 0,4 mmol) y trifenilfosfina (0,11 g, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) y diclorometano seco (2 ml) bajo argón, se le añadió gota a gota con agitación azodicarboxilato de dietilo (0,069 ml, 0,44 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se separó el disolvente a presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con el 5% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título, que se recrystalizó en tolueno caliente para dar un sólido incoloro. M/e 390 (MH^+)



Ejemplo 113*

N-((6-(4-(1-Aminoetil)-3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina.

Se burbujeó una suspensión de N-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina (300 mg, 878 μmol), 1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de terc-butilo (419 mg, 1097 μmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (193 mg, 263 μmol), carbonato de cesio (1144 mg, 3511 μmol) en dioxano (6 ml) y agua (1 ml) con argón durante 10 min, luego se calentó hasta 100°C durante 20 h con agitación. Luego se repartió la reacción entre CHCl_3/IPA 9:1 (50 ml) y NaOH 1 M (25 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con CHCl_3/IPA 9:1 (20 ml). Luego se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se concentraron y se purificaron en 40 g de sílice eluyendo con del 7>8% de NH_3 2 M en MeOH/DCM . Luego se purificó adicionalmente el producto en HPLC prep. eluyendo con agua/ ACN (TFA al 0,1%). Luego se agitó el producto intermedio de BOC como una disolución en DCM (1 ml) y TFA (3 ml) durante 30 min. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se disolvió el residuo en MeOH (8 ml) y DCM (8 ml). Luego se agitó la disolución con carbonato de Si de Silicycle (1 g/con una carga marcada de 0,77 mmol/g) durante 1 h a 23°C. Se filtró la suspensión y se redujo el filtrado para dar una película a presión reducida. Se liofilizó el producto a partir de ACN/agua 1:1 (1,5 ml) para proporcionar N-((6-(4-(1-aminoetil)-3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina como un sólido esponjoso blanquecino. EM (ESI ión pos.) m/z: 461 (MH^+). Masa exacta calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_8\text{O}$: 460.

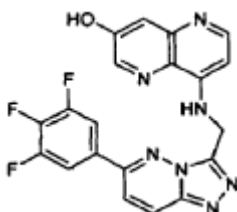


Ejemplo 114*

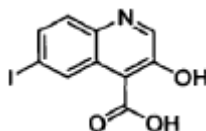
6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)isoquinolina.

Etapa 1. 2-(Isoquinolin-6-il)acetato de terc-butilo. Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca, de 25 ml, seco, con una disolución en Et₂O 0,5 M de zincato 2 (10,00 ml, 5,0 mmol, Reike Metals), y se concentró a vacío. Se liberó el vacío con nitrógeno, y se cargó el matraz con una barra de agitación, 5 ml de THF seco, se equipó con un condensador de reflujo y una entrada de Ar. Tras la disolución de los sólidos, se añadieron 6-bromoisoquinolina (0,516 g, 2,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,24 g, 0,21 mmol). Se calentó la disolución con un baño de aceite a 80°C durante 5 h, y se enfrió. Se trató la disolución con 30 ml de EDTA acuoso al 10% (pH ajustado a 6,1 con NaOH), y se agitó durante 1 h. Se formó un precipitado que se retiró mediante filtración de la disolución bifásica a través de un embudo de vidrio sinterizado y se descartó. Se concentró el filtrado hasta ~35 ml, y se extrajo con DCM (4 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua (1 x 30 ml), y reextrajo el agua con DCM (1 x 10 ml). Se secaron las fases de DCM sobre MgSO₄, y se filtró la suspensión espesa resultante a través de un embudo de vidrio sinterizado. Se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en 10 ml de DCM y se trató con carbonato de Si (Silicycle, 5,5 g, 3,7 mmol). Se agitó la suspensión espesa con remolinos ocasionales durante 1 h, y se filtró a través de una membrana de PTPE de 0,22 µm. Se lavó la sílice con DCM (4 x 20 ml), y se concentraron los filtrados combinados a vacío. Se purificó el residuo en tres inyecciones usando una columna de Waters Spherisorb S5 (n/p PSS830195, 20 X 250 mm, poros de 60 Å, tamaño de partícula de 5 µm); flujo = 20 ml/min; A = DCE, B = EtOH; isocrático al 5% de B. Se aisló una banda que eluyó desde 3,9 hasta 5,9 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar 2-(isoquinolin-6-il)acetato de terc-butilo.

Etapa 2. Clorhidrato de 6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)isoquinolina. Se cargó un recipiente de microondas de CEM de 10 ml con 3 (0,1040 g, 0,427 mmol), 1-(5-fenilpiridin-2-il)hidrazina (4, 0,119 g, 0,641 mmol), una barra de agitación y 1 ml de HCl concentrado. Se selló el recipiente, y se equipó con una aguja de calibre 18 y una entrada de argón. Se colocó la suspensión espesa en un bloque térmico a 115°C durante 15 minutos con agitación. Se desprendió una sustancia volátil durante este tiempo. Se enfrió brevemente el recipiente y volvió a colocarse el sello. Se irradió el recipiente con un dispositivo CEM Explorer usando los siguientes parámetros: tiempo de rampa de 20 s, tiempo de mantenimiento de 10 min, temperatura de mantenimiento de 150°C, Powermax = activado, 75 W máx. Se filtró la disolución acuosa turbia resultante y se concentró a vacío. Se suspendieron los sólidos en 3 ml de EtOH caliente y se enfriaron. Se aisló el precipitado mediante filtración y se lavó con EtOH (3 x 3 ml). Se llevaron los sólidos a 2 ml de H₂O, y se filtraron a través de un filtro de centrifuga Ultra-free-CL de PVDF de 0,1 µm (Millipore Corp, n/p UFC40W00, 2000 g durante 5 minutos). Se liofilizó el filtrado acuoso para proporcionar clorhidrato de 6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)isoquinolina. Anal. calc. para C₂₁H₁₅N₅.HCl.1,7 H₂O: C, 62,36; H, 4,83; N, 17,31. Hallado: C, 62,39 ± 0,08; H, 4,48 ± 0,02; N, 17,28 ± 0,03.

Ejemplo 115*

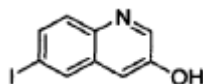
8-((6-(3,4,5-Trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol. Se cargó un tubo sellado con clorhidrato de 7-metoxi-N-((6-(3,4,5-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina (238 mg, 502 µmol) y HBr (5966 µl, 52740 µmol), se selló, luego se colocó en un baño de aceite a 120°C durante 48 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se llevó a pH~14 con NaOH (6 N). Se aisló sólido mediante filtración que se purificó mediante RPHPLC para proporcionar 8-((6-(3,4,5-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol como su sal de formiato. EM (ESI ión pos.) m/z: 424 (MH⁺). Masa exacta calc. para C₂₀H₁₂F₃N₇O: 423.



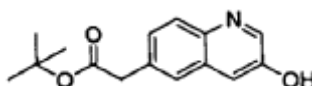
Ácido 3-hidroxi-6-yodoquinolin-4-carboxílico. Se disolvió 5-yodoindolin-2,3-diona (50 g, 183 mmol) en una disolución caliente que contenía hidróxido de potasio (82 g, 1465 mmol) y agua (250 ml). La mezcla de reacción estuvo en disolución homogénea durante 5 min, luego se extrajo por precipitación completamente. Se añadió suficiente etanol (30 ml) como para redissolver la mezcla de reacción. Tras enfriar hasta ta y agitar mecánicamente, se añadió ácido 3-bromo-2-oxopropanoico hidratado (47 g, 256 mmol) en porciones, se generó una enorme cantidad de calor (> 80°C). Tras la adición, se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se continuó la agitación durante 3 días. Se trató la mezcla de reacción con disolución sat. de NaHSO₃ (bisulfito de sodio, 12 g, 115,32 mmol) con el fin de prevenir el desarrollo de color en el producto. Luego se acidificó la mezcla resultante a pH=2 usando HCl concentrado. Tras agitar durante

1 h, se recogió mediante filtración el precipitado amarillo que se formó en la mezcla de disolución. Se lavó el sólido con agua y se suspendió en agua con burbujeo de SO₂ en la disolución. Tras 30 minutos se separó de nuevo el sólido mediante filtración.

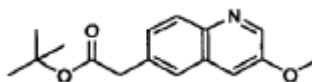
- 5 Se suspendió este sólido húmedo en agua, se agitó y se disolvió mediante adición gradual de Na₂CO₃ sólido. Se trató la disolución con una disolución saturada de NaHSO₃ y se filtró. Se acidificó el filtrado a pH=2 usando HCl concentrado. Se recogió mediante filtración el sólido que se formó en la mezcla de disolución. Se lavó el sólido con agua, luego se resuspendió en agua, y se filtró de nuevo. Se suspendió el sólido en EtOH, se separó mediante filtración, y se secó al aire para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón. EM m/z: 316,2 (M+H). Calc. para C₁₀H₆INO₃ - 315,06.



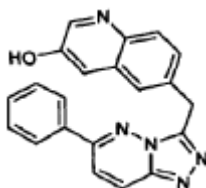
- 10 6-Yodoquinolin-3-ol. Se suspendió ácido 3-hidroxi-6-yodoquinolin-4-carboxílico (22 g, 70 mmol) en 1-nitrobenceno (143 ml, 1397 mmol) seguido por la adición de base de Hunig (25 ml), la suspensión se disolvió completamente. Se calentó la mezcla resultante a reflujo (210°C) bajo N₂. Tras 3 h, la CL/EM no mostró ningún signo de masa de material de partida. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta; se eliminó el disolvente lo más posible a vacío. Se
- 15 redisolvió el producto en bruto en DCM/MeOH y se recogió el sólido mediante filtración. Se enjuagó el sólido con hexano y éter y se secó como un sólido parduzco. Se retiró el exceso de disolvente del filtrado y se purificó usando cromatografía en SiO₂ (Teledyne Isco RediSep®, n/p 68-2203-058, 330 g de SiO₂, sistema de disolvente: hexanos:acetona=80%:20%, flujo = 100 ml/min) para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón. EM m/z: 272,3 (M+H). Calc. para C₉H₆INO - 271,05.



- 20 2-(3-Hidroxiquinolin-6-il)acetato de terc-butilo. Se trató una disolución agitada de 6-yodoquinolin-3-ol (1,76 g, 6 mmol) en THF (10 ml) con cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (39 ml, 19 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,8 g, 0,6 mmol). Tras la adición, se calentó a reflujo (75°C) bajo N₂. Tras 3 h, la CCF 89368-3-1 no mostró ningún signo de material de partida. Se detuvo la reacción. Se enfrió la reacción hasta ta.
- 25 Se eliminó el disolvente. Se agitó el residuo en una mezcla de disolución de EtOAc/EDTA al 10% (50 ml/50 ml). Tras 1 h, se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con más EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y eliminó el disolvente. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía en SiO₂ (Teledyne Isco RediSep, n/p 68-2203-026, 12 g de SiO₂, hex:acetona=80%:20%, flujo = 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como un líquido parduzco. EM m/z: 260,3 (M+H). Calc. para C₁₅H₁₇NO₃ - 259,2.

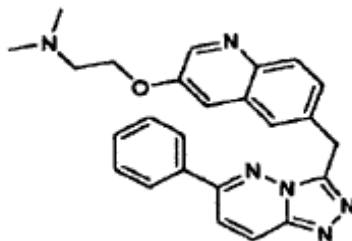


- 35 2-(3-Metoxiquinolin-6-il)acetato de terc-butilo. A una suspensión de 2-(3-hidroxiquinolin-6-il)acetato de terc-butilo (0,1 g, 0,4 mmol) en benceno (5 ml) se le añadieron metanol (0,05 ml, 1 mmol) y tributilfosfina (0,1 ml, 0,6 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C seguido por la adición de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,1 g, 0,6 mmol). Tras 10 min, se retiró el baño de hielo; se calentó la mezcla de reacción hasta ta. Se continuó agitando la mezcla de reacción durante 20 h. La CCF mostró una conversión de aproximadamente el 80%. Se añadieron más MeOH (1 ml), tributilfosfina (0,05 ml) y ADDP (50 mg) y se permitió que se agitasen durante 3 h. Se añadió hexano a la mezcla de reacción y se separó dihidro-ADDP y se separó por filtración. Se concentró el filtrado. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía en SiO₂ (Teledyne Isco RediSep®, n/p 68-2203-027, 40 g de SiO₂) para
- 40 proporcionar el producto deseado como un líquido incoloro. EM m/z: 274,3 (M+H). Calc. para C₁₆H₁₉NO₃ - 273,2.



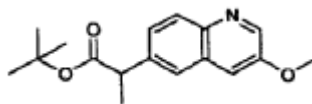
- 45 6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolin-3-ol. A un tubo de microondas de CEM 5 ml se le añadieron 2-(3-metoxiquinolin-6-il)acetato de terc-butilo (0,3 g, 1 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,3 g, 2 mmol) y ácido clorhídrico (0,3 ml, 11 mmol) como disolvente. Se selló el vial y se calentó en primer lugar a 100°C durante 20 min, luego se colocó en un microondas de CEM durante 20 min a 180°C, con 100 vatios de potencia mediante Powermax. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 7 mediante adición de NaOH 5 N. Se recogió el

precipitado mediante filtración. Se lavó el precipitado con agua y se secó. Se purificó el sólido usando cromatografía en SiO₂ (Teledyne Isco RediSep®, n/p 68-2203-027, 40 g de SiO₂, DCM:MeOH=95%:5%, flujo = 40 ml/min) para proporcionar el producto deseado como un sólido gris. EM m/z: 354,2 (M+H). Calc. para C₂₁H₁₅N₅O – 353,37.

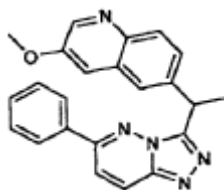


5 Ejemplo 116*

N,N-Dimetil-2-(6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolin-3-il)etanamina. Se disolvió 6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolin-3-ol (0,05 g, 0,1 mmol) en DMF (8 ml). Se añadió hidruro de sodio (0,01 g, 0,3 mmol) y se permitió que se agitase durante 1 h a ta. Se añadió clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,06 g, 0,4 mmol), del que se formó la base libre usando NaOH 5 N y luego se extrajo con éter. Se continuó agitando la mezcla resultante durante 20 h a ta. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el material en bruto usando cromatografía en SiO₂ (Teledyne Isco RediSep®, n/p 68-2203-026, 12 g de SiO₂, sistema de disolventes: DCM:MeOH (NH₃ 2 M)=95%:5%, flujo = 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. EM m/z: 425,3 (M+H). Calc. para C₂₅H₂₄N₆O – 424,49.

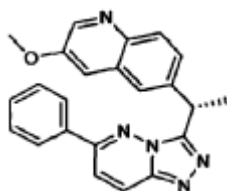


2-(3-Metoxiquinolin-6-il)propanoato de terc-butilo. A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 100 ml, secado con llama, se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano (5 ml, 5 mmol) y THF (20 ml). Se enfrió la mezcla hasta -78°C seguido por la adición de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)acetato de terc-butilo (0,88 g, 3 mmol) en THF (10 ml) gota a gota mediante un embudo de adición. Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió yodometano (0,4 ml, 6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a -78°C, luego se permitió que se calentase hasta ta y se agitó durante 1 h. Luego se extinguió la mezcla con NH₄Cl sat. (3 ml). Se eliminó el disolvente. Se repartió el residuo entre EtOAc/agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente. Se purificó el material en bruto usando cromatografía en SiO₂ (Teledyne Isco RediSep®, n/p 68-2203-027, 40 g de SiO₂, sistema de disolventes: hexano:acetona=90%:10%, flujo = 30 ml/min) para proporcionar un producto final como un líquido amarillento. EM m/z: 288,4 (M+H). Calc. para C₁₇H₂₁NO₃ - 287,3.

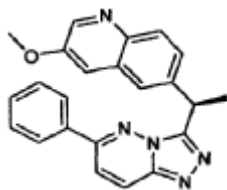


25 Ejemplo 117*

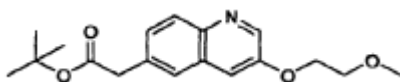
3-Metoxi-6-(1-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. A un tubo de microondas de CEM de 5 ml se le añadieron 2-(3-metoxiquinolin-6-il)propanoato de terc-butilo (0,130 g, 0,45 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,17 g, 0,90 mmol), ácido clorhídrico (0,11 ml, 1,4 mmol) y agua (0,2 ml) como disolvente. Se selló el vial y se calentó en primer lugar a 90°C durante 30 min, luego se colocó en un microondas de CEM durante 15 min a 140°C, con 100 vatios de potencia mediante Powermax. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 7 mediante adición de NaOH 5 N y se recogió el sólido mediante filtración. Se disolvió el precipitado marrón en DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía en SiO₂ (Teledyne Isco RediSep®, n/p 68-2203-027, 40 g de SiO₂, DCM:MeOH=97%:3%, flujo = 40 ml/min) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillento claro. EM m/z: 382,3 (M+H). Calc. para C₂₃H₁₉N₅O - 381,43.

Ejemplo 118*

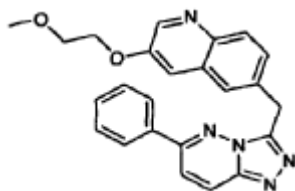
(S)-3-Metoxi-6-(1-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Separación quiral. EM m/z: 382,3 (M+H). Calc. para C₂₃H₁₉N₅O - 381,43.

Ejemplo 119*

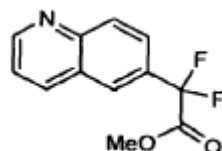
(R)-3-Metoxi-6-(1-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Separación quiral. EM m/z: 382,3 (M+H). Calc. para C₂₃H₁₉N₅O - 381,43.



- 10 2-(3-(2-Metoxietoxi)quinolin-6-il)acetato de terc-butilo. A una suspensión de 2-(3-hidroxiquinolin-6-il)acetato de terc-butilo (0,1 g, 0,4 mmol) en benceno (5 ml) se le añadieron 2-metoxietanol (0,09 ml, 1 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,1 ml, 0,6 mmol). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C seguido por adición de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,1 g, 0,6 mmol). Tras 10 min, se retiró el baño de hielo; se calentó la mezcla de reacción hasta ta. Tras 2 h, la CCF
- 15 mostró que todavía existía el 50% de material de partida. Se añadió más metoximetanol (2 eq, 0,06 ml). Se continuó agitando la mezcla de reacción durante 20 h. Se añadió hexano a la mezcla de reacción y se separó por filtración el dihidro-ADDP separado. Se concentró el filtrado. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía en SiO₂ (Teledyne Isco RediSep[®], n/p 68-2203-027, 40 g de SiO₂, hexano:acetona=85%:15%, flujo = 40 ml/min) para proporcionar el producto deseado como un líquido incoloro. EM m/z: 318,4 (M+H). Calc. para C₁₈H₂₃NO₄ - 317,38.

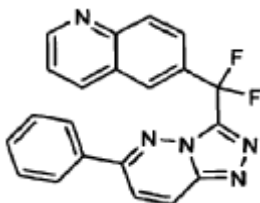
Ejemplo 120*

- 20 3-(2-Metoxietoxi)-6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolina. A un tubo de microondas de CEM de 5 ml se le añadieron 2-(3-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)acetato de terc-butilo (0,080 g, 0,25 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,094 g, 0,50 mmol), ácido clorhídrico (0,063 ml, 0,76 mmol) y agua (0,2 ml) como disolvente. Se selló el vial y se calentó en primer lugar a 90°C durante 30 min, luego se colocó en un microondas de CEM durante 15 min a
- 25 140°C, con 100 vatios de potencia mediante Powermax. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 7 mediante adición de NaOH 5 N y se recogió el precipitado mediante filtración. Se disolvió el precipitado marrón en DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía en SiO₂ (Teledyne Isco RediSep[®], n/p 68-2203-026, 12 g de SiO₂, DCM:EtOAc:MeOH=60%:37%:3%, flujo = 30 ml/min) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color
- 30 amarillento claro. EM m/z: 412,3 (M+H). Calc. para C₂₄H₂₁N₅O₂ - 411,45.



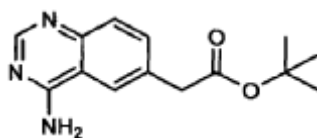
2,2-Difluoro-2-(quinolin-6-il)acetato de metilo. A una disolución agitada de 2-(quinolin-6-il)acetato de metilo (450 mg,

2236 μmol) en THF (2 ml) a -70°C bajo nitrógeno se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano (5144 μl , 5144 μmol) y se agitó durante 10 min. A esta disolución se le añadió n-fluorobis(fenilsulfonil)amina (1481 mg, 4696 μmol) en THF (5 ml) y se calentó lentamente hasta 0°C a lo largo del transcurso de 1 h. Se agitó la reacción durante 1 h adicional a 23°C y se eliminó el sólido resultante (sulfonamida) mediante filtración. Se concentró el filtrado para dar un sólido a presión reducida. Luego se repartió el sólido resultante entre EtOAc (20 ml) y NH_4Cl sat. (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , luego se concentró para dar un sólido a presión reducida y se usó sin purificación adicional.

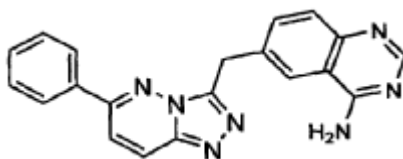


Ejemplo 121*

6-(Difluoro(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolina. Se calentó una mezcla de 2,2-difluoro-2-(quinolin-6-il)acetato de metilo (0,50 g, 2,1 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,39 g, 2,1 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,20 g, 1,1 mmol) en 5 ml de dioxano a 150°C durante 1 hora en un tubo de microondas en el microondas. Se diluyó la mezcla con 70 ml de EtOAc y 40 ml de disolución de NaHCO_3 sat. Se separó la fase orgánica y se lavó con 40 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (de EtOAc al 15% de MeOH/EtOAc) para dar un sólido amarillo como producto deseado 6-(difluoro(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolina. EM (ESI ión pos.) m/z: 374,1 (M+H). Masa exacta calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{P}_2\text{N}_5$: 373,1.

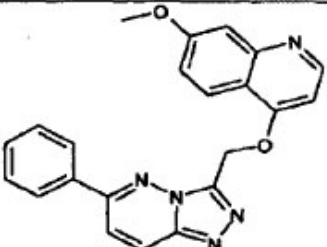
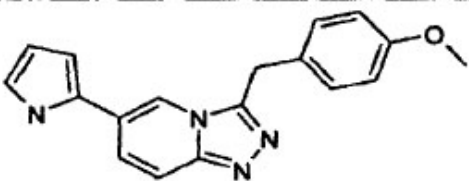
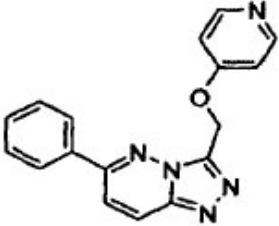
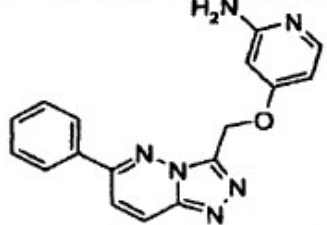
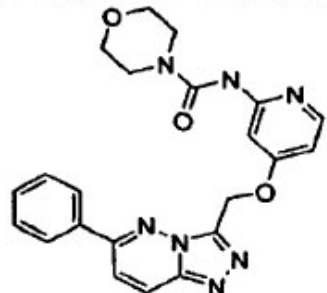


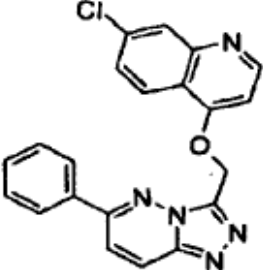
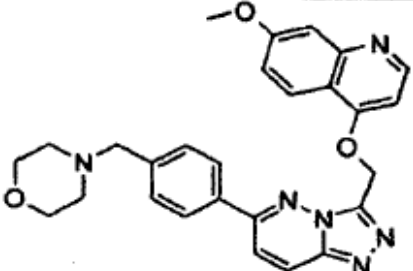
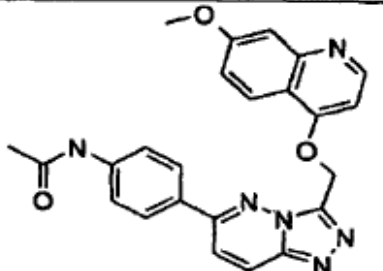
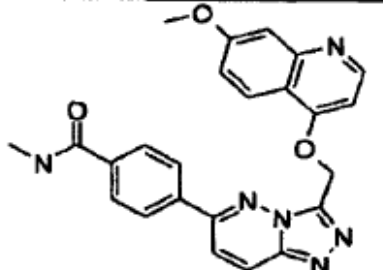
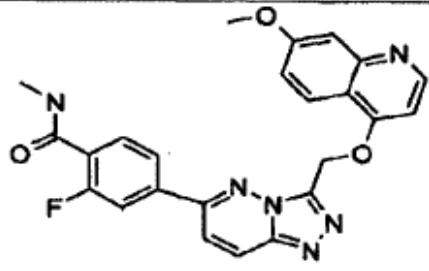
2-(4-Aminoquinazolin-6-il)acetato de terc-butilo. A una disolución de 6-bromoquinazolin-4-amina (0,400 g, 1,79 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,163 g, 0,179 mmol) y Q-phos (0,20 g) en 10 ml de THF se le añadió cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc 0,5 M en dietil éter (10,7 ml, 5,36 mmol). Se calentó la reacción a 50°C durante 16 horas y se extinguió con 50 ml de NH_4Cl sat. Se diluyó la mezcla con 60 ml de EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar un sólido rojo. Se purificó el residuo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (del 5% de EtOAc/hex a EtOAc) para dar un sólido rojo, 2-(4-aminoquinazolin-6-il)acetato de terc-butilo que se usó sin purificación adicional. EM (ESI ión pos.) m/z: 260,1 (M+H). Masa exacta calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: 259,1.

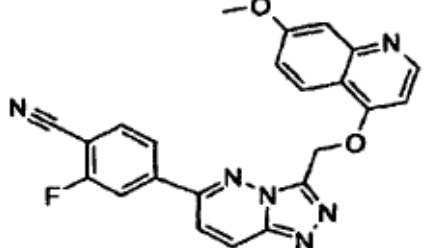
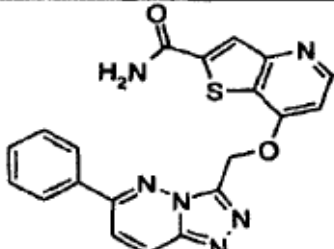
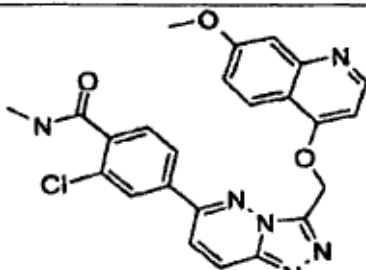
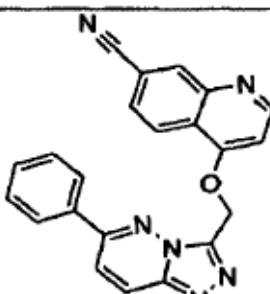
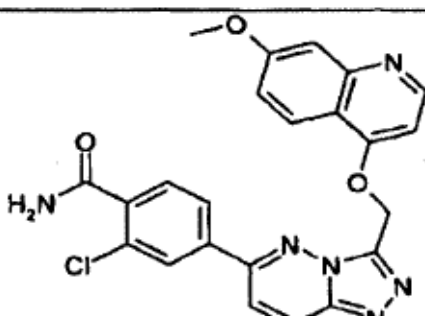


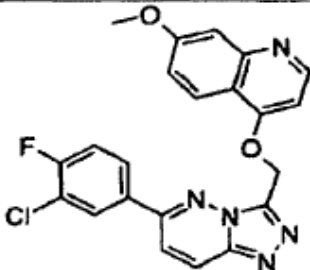
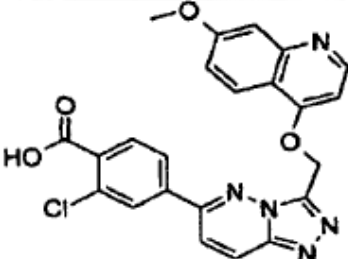
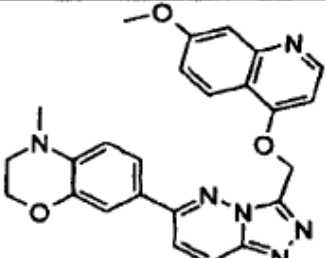
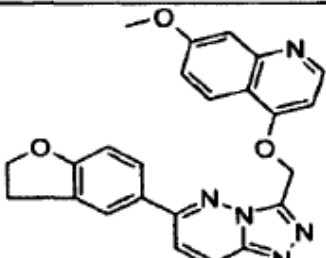
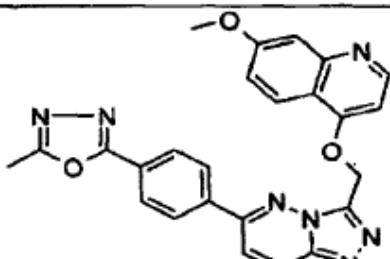
Ejemplo 122*

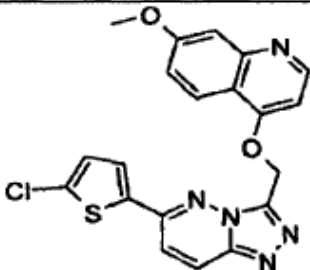
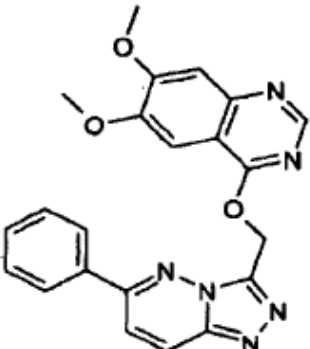
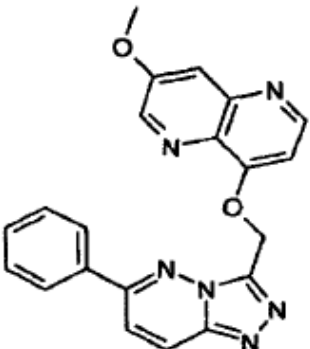
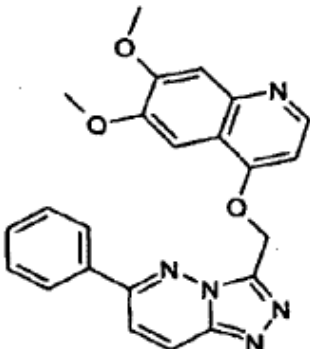
6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina. Preparada según el ejemplo 121 a partir de 2-(4-aminoquinazolin-6-il)acetato de terc-butilo. EM (ESI ión pos.) m/z: 354 (M+H). Masa exacta calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_7$: 353.

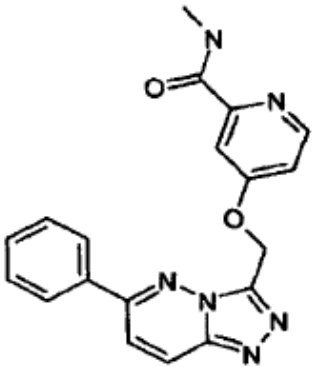
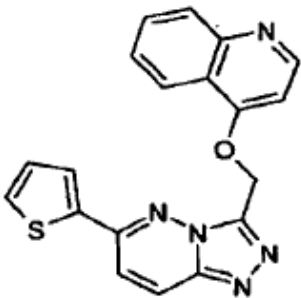
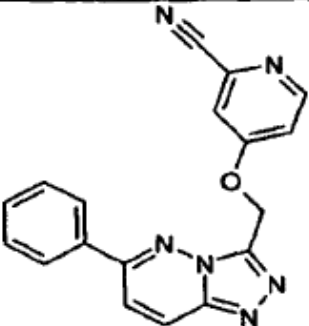
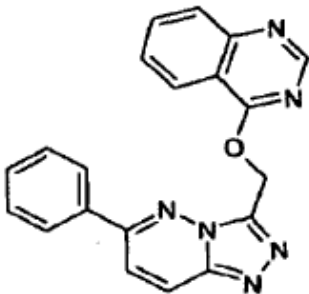
Ej.	Estructura	PM	Masa encontrada	Método general
123*		383	384	A
124		304	305	A
125*		303	304	B
126*		318	319	C
127*		431	432	C

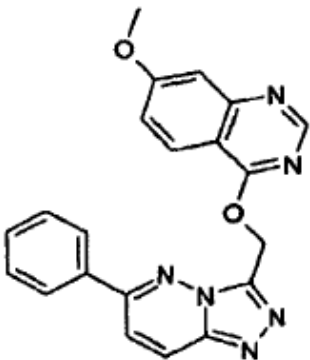
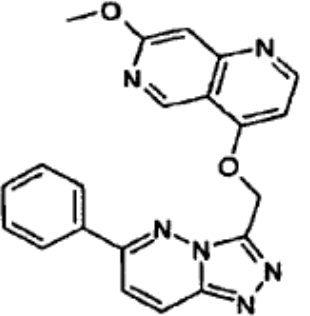
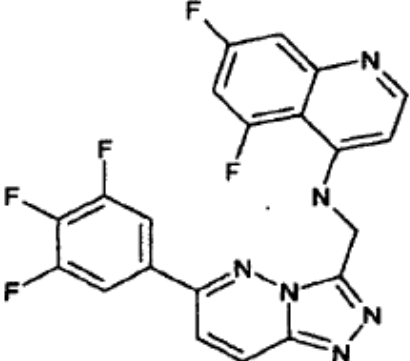
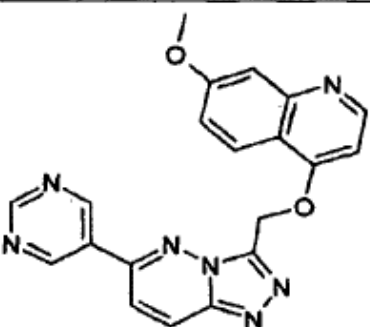
128*		388	388	A
129*		483	483	A
130*		440	441	A
131*		440	441	A
132*		458	459	A

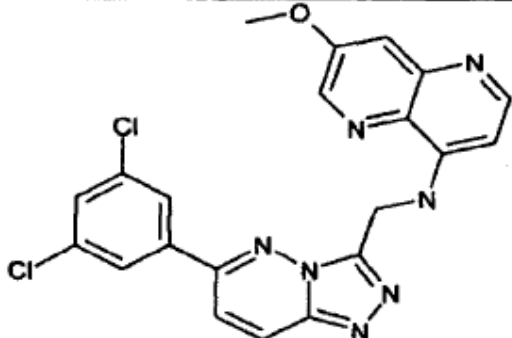
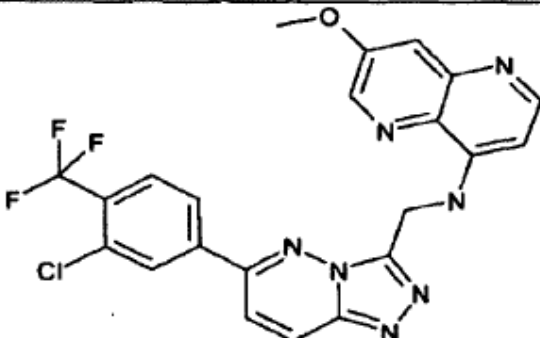
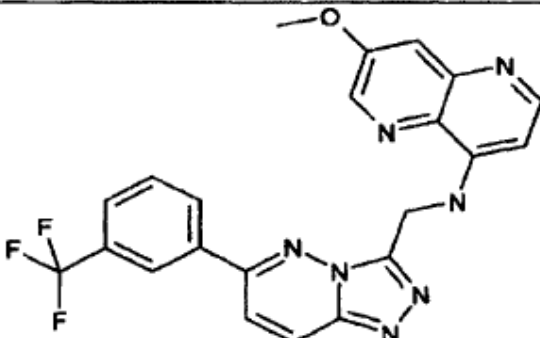
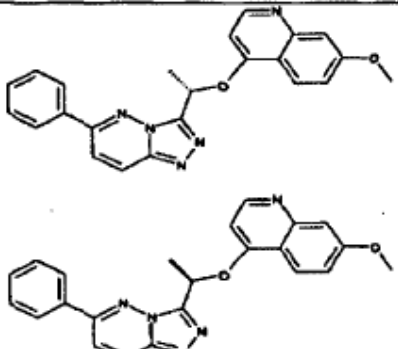
133*		428	427	A
134*		402	403	B
135*		475	475	A
136*		378	379	B
137*		461	461	A

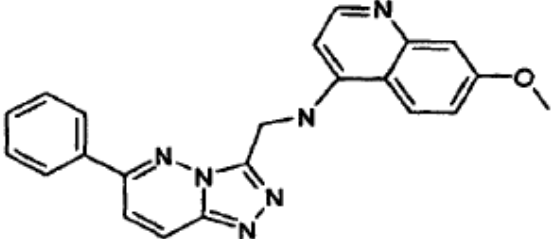
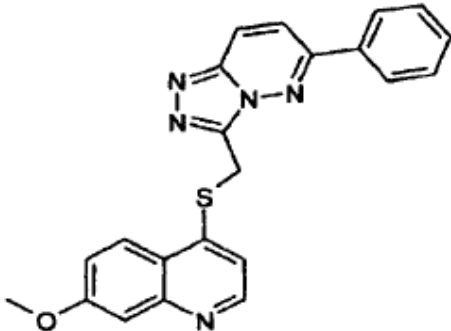
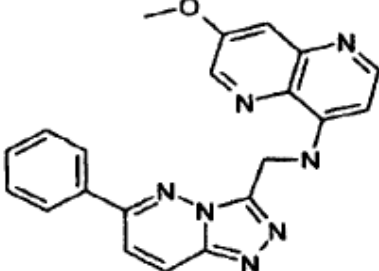
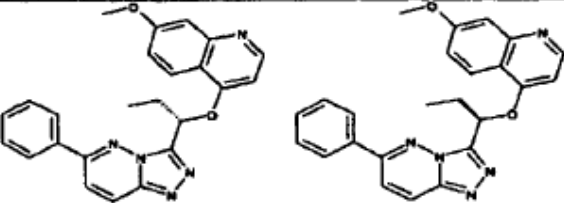
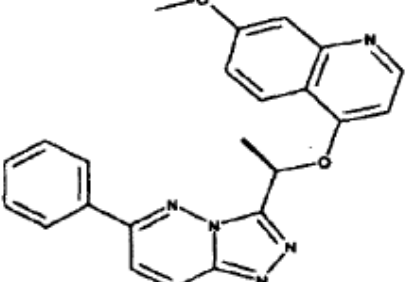
138*		436	436	A
139*		462	462	A
140*		454	455	A
141*		425	426	A
142*		465	466	A

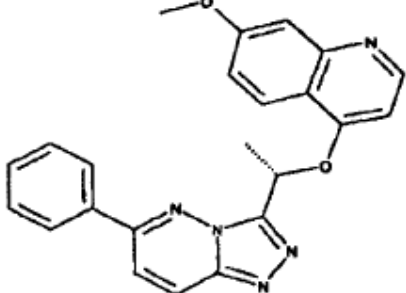
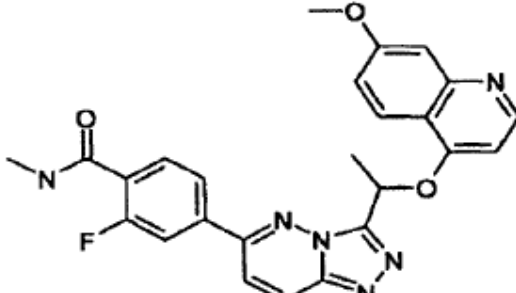
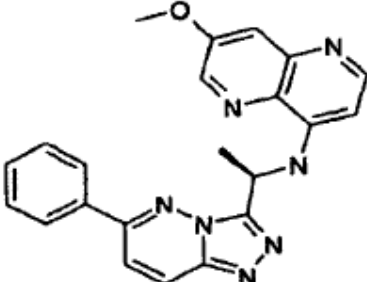
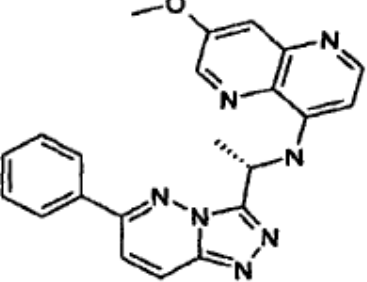
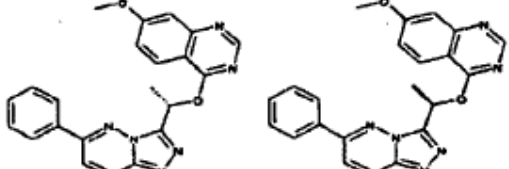
143*		424	424	A
144*		414	415	B
145*		384	385	B
146*		413	414	B

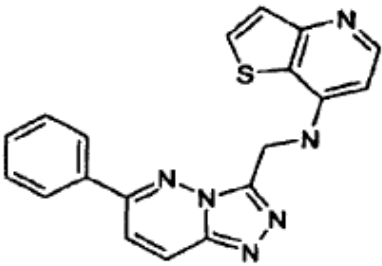
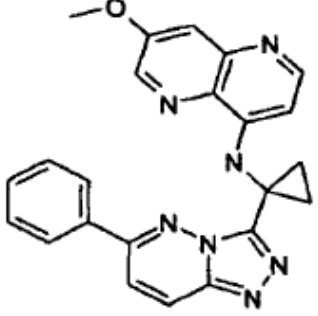
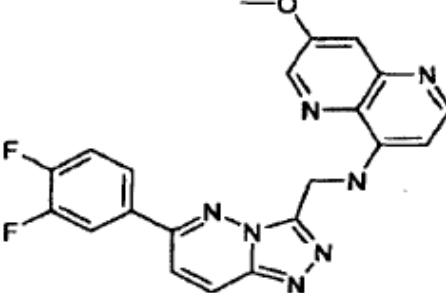
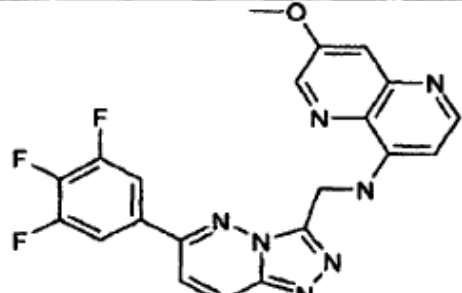
147*		360	361	B
148*		359	360	B
149*		328	329	B
150*		354	355	B

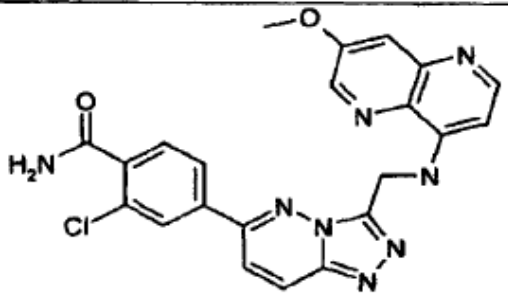
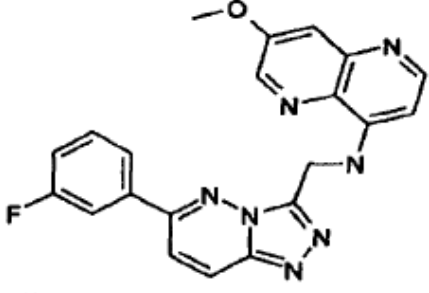
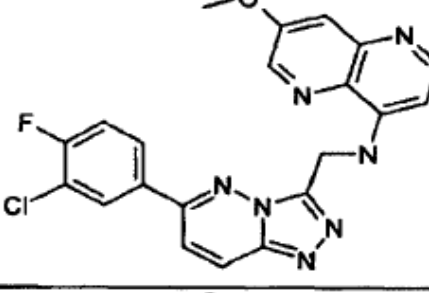
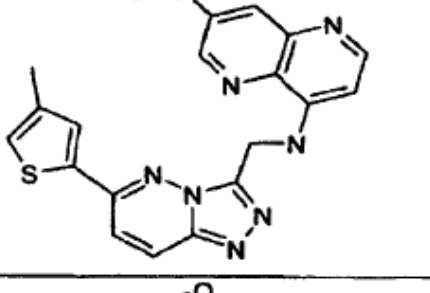
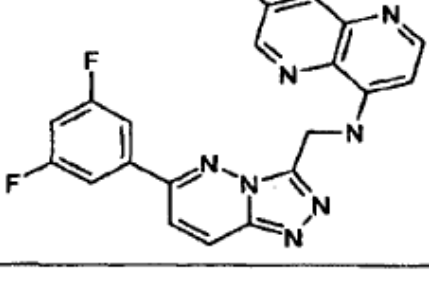
151*		384	385	B
152*		384	385	B
153*		442	443	D
154*		385	386	A

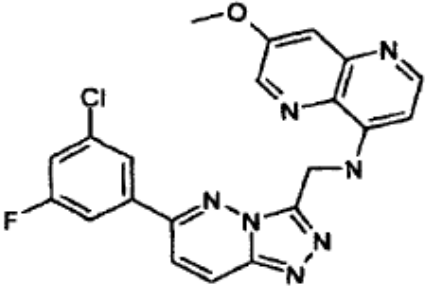
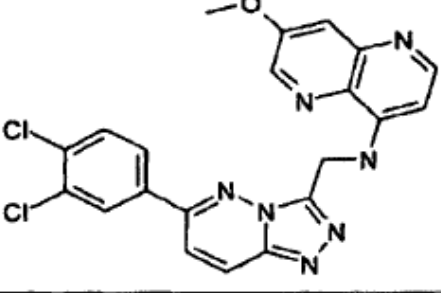
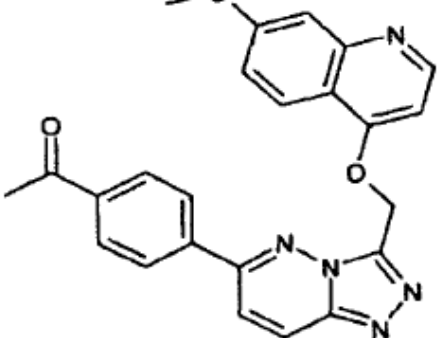
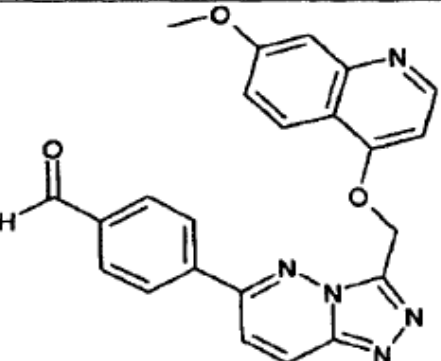
155*		452	453	A
156*		486	486	A
157*		451	452	A
158*		398	398	B

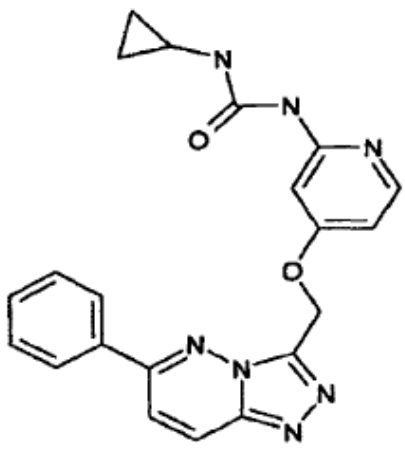
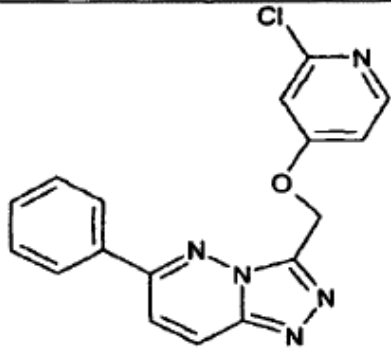
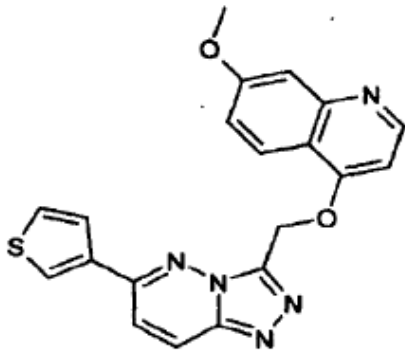
159*		382	383	D
160*		399	400	B
161*		383	384	D
162*		412	412	B
163*		397	398	B

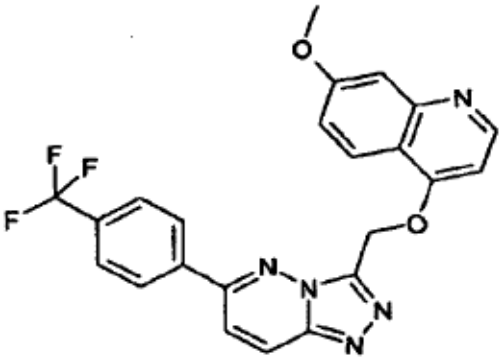
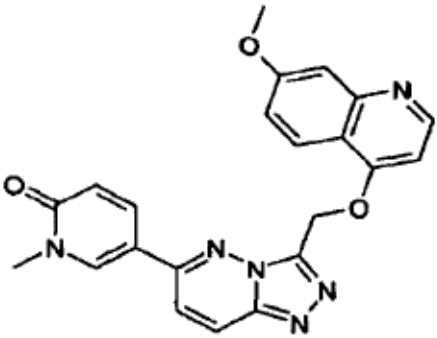
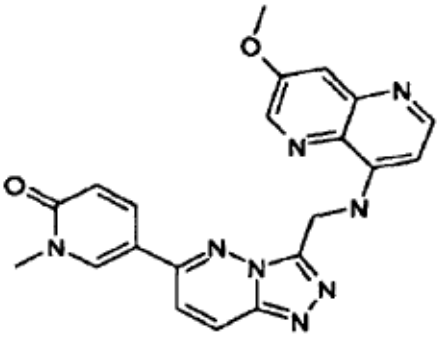
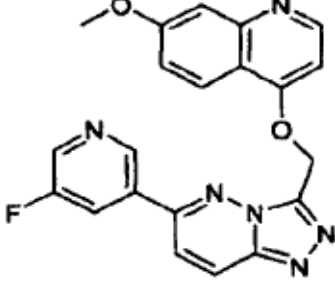
164*		397	398	B
165*		472	473	B
166*		397	398	D
167*		397	398	D
168*		398	399	B

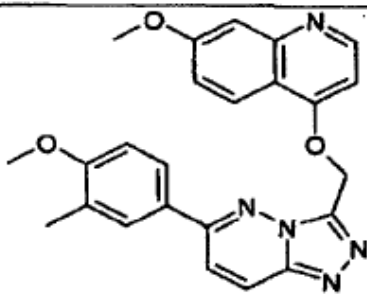
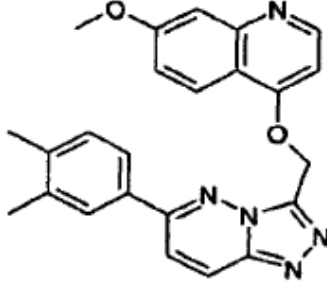
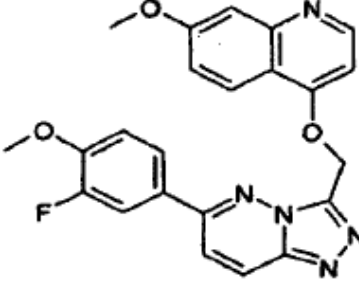
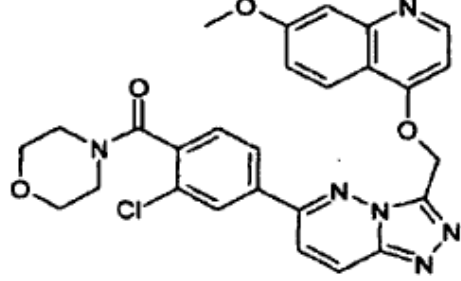
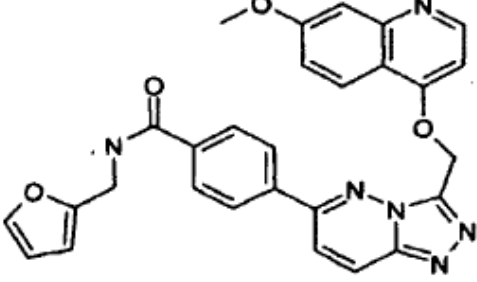
169 [*]		358	359	D
170 [*]		409	410	D
171 [*]		419	420	A
172 [*]		437	438	A

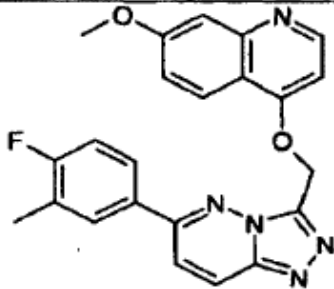
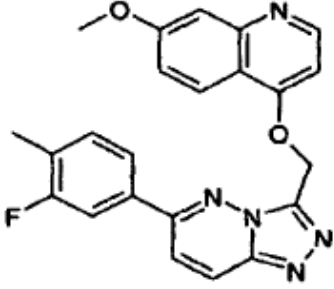
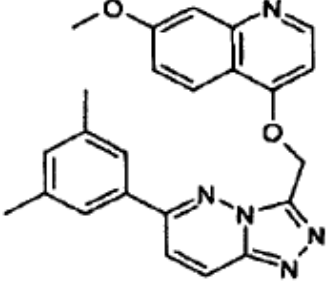
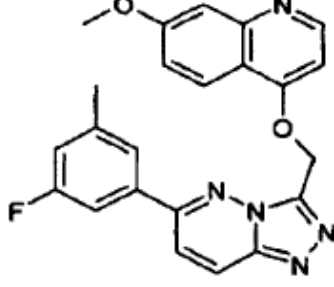
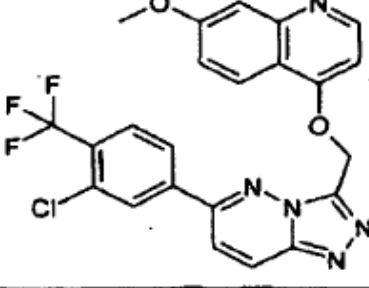
173*		461	461	A
174*		401	402	A
175*		436	436	A
176*		403	404	A
177*		419	420	A

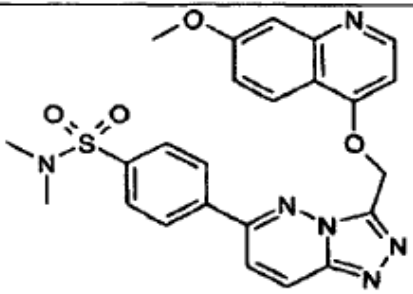
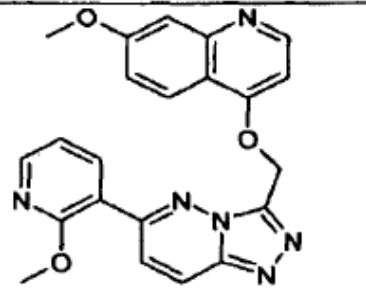
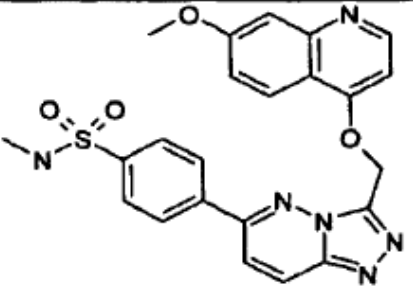
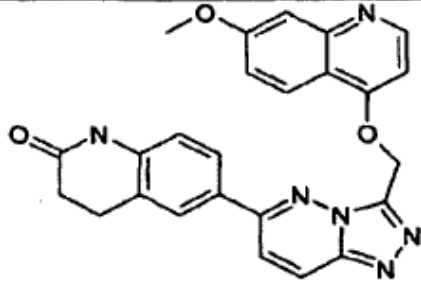
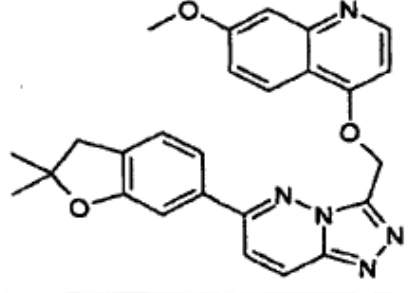
178*		436	436	A
179*		452	452	A
180*		425	425	A
181*		411	411	A

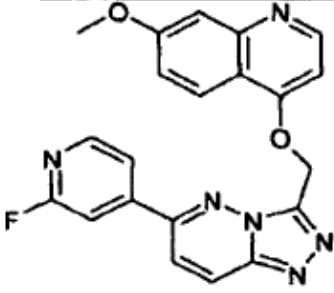
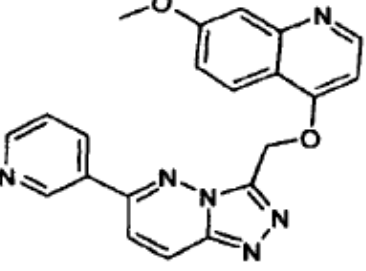
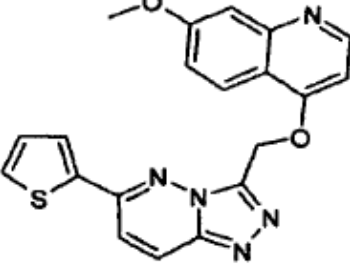
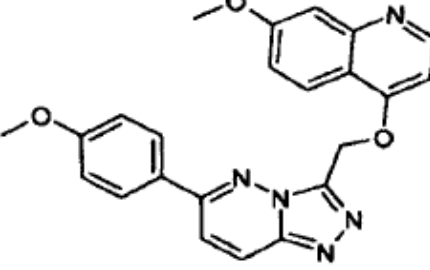
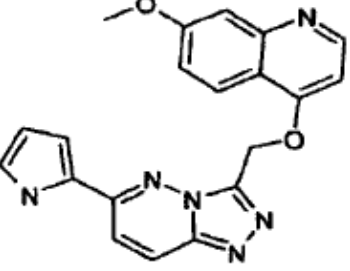
182*		401	401	C
183*		338	337	C
184*		389	390	A

185*		451	452	A
186*		414	415	A
187*		414	415	D
188*		402	403	A

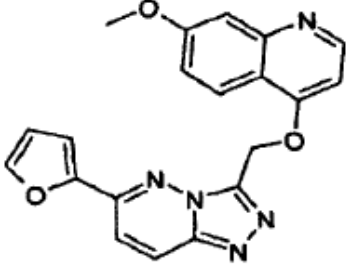
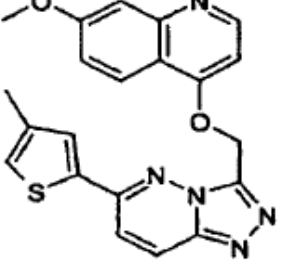
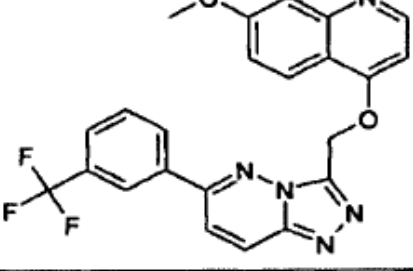
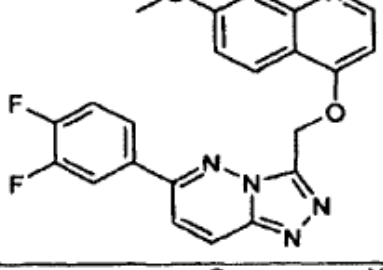
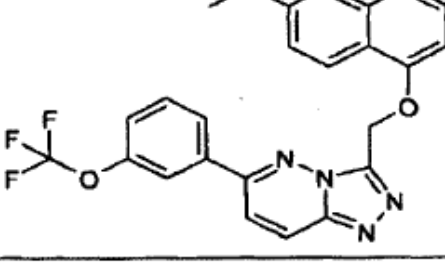
189*		427	428	A
190*		411	412	A
191*		431	432	A
192*		531	531	A
193*		507	507	A

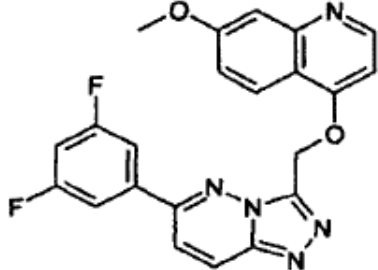
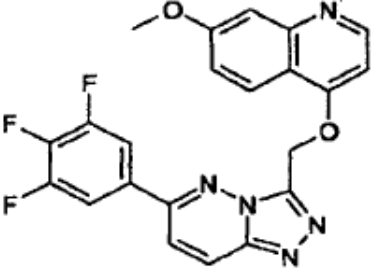
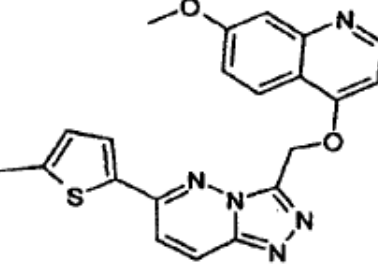
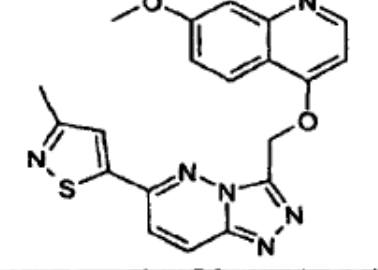
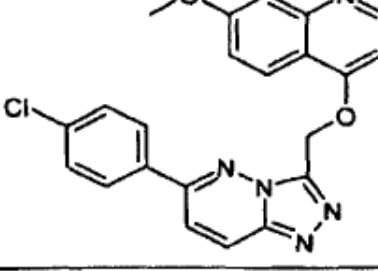
194*		415	416	A
195*		415	416	A
196*		411	412	A
197*		415	416	A
198*		486	486	A

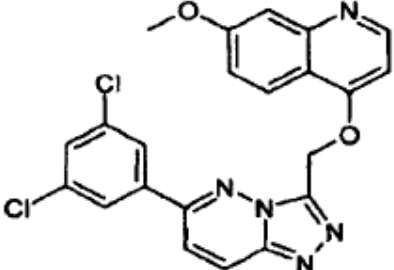
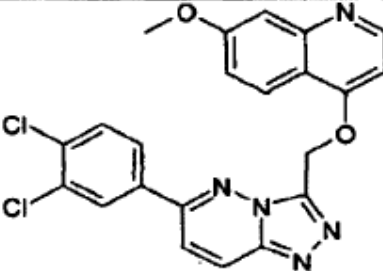
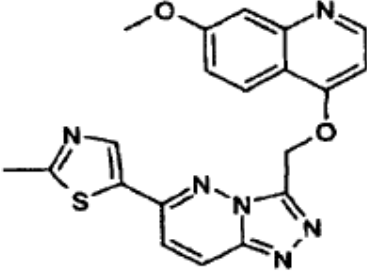
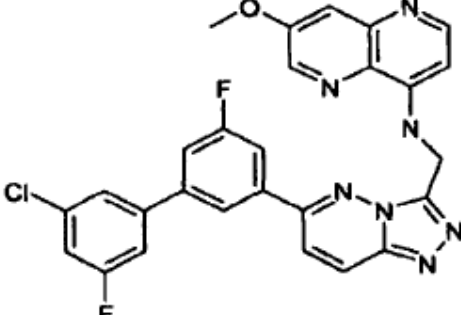
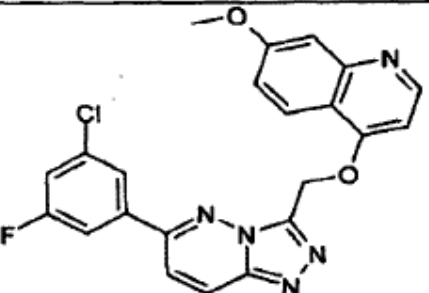
199*		491	491	A
200*		414	415	A
201*		477	477	A
202*		452	453	A
203*		453	454	A

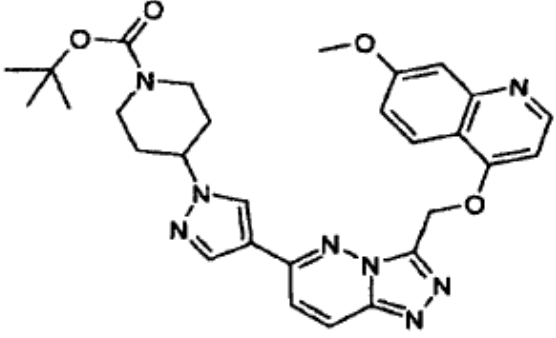
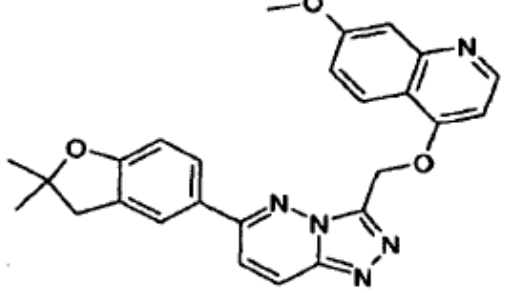
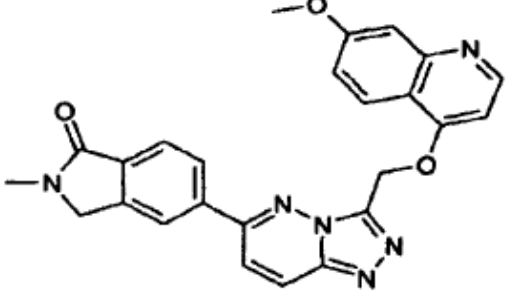
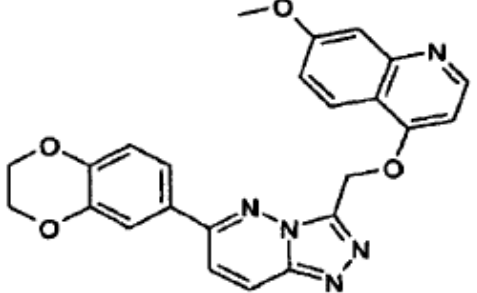
204*		402	403	A
205*		384	385	A
206*		389	390	A
207*		413	414	A
208*		372	373	A

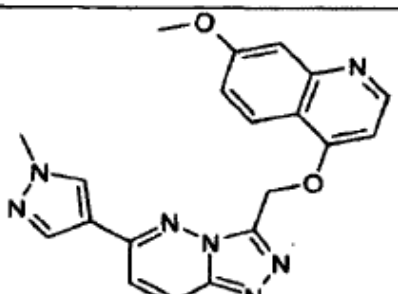
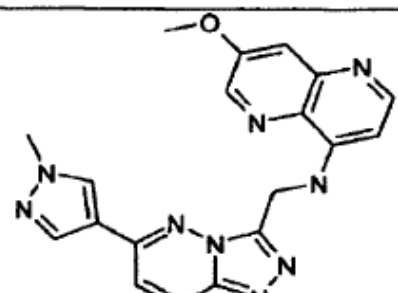
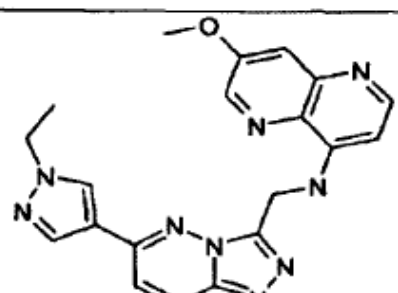
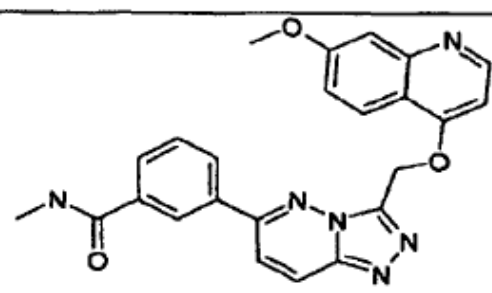
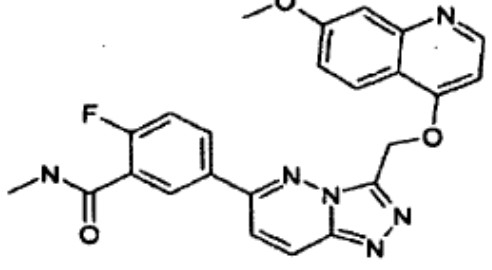
209 [*]		384	385	A
210 [*]		462	462	A
211 [*]		408	409	A
212 [*]		401	402	A
213 [*]		401	402	A

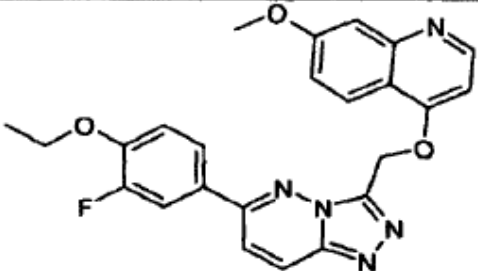
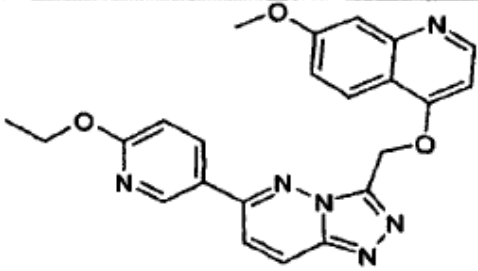
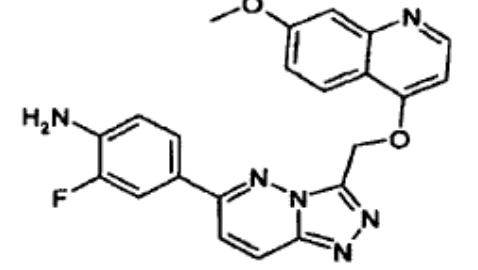
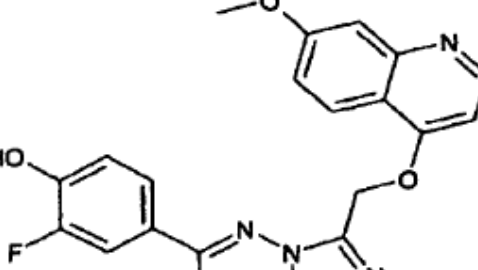
214 [*]		373	374	A
215 [*]		403	404	A
216 [*]		451	452	A
217 [*]		419	420	A
218 [*]		467	468	A

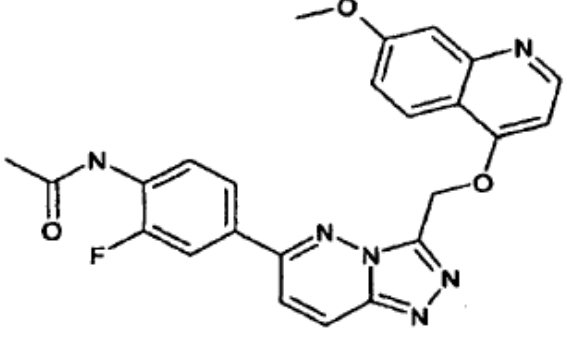
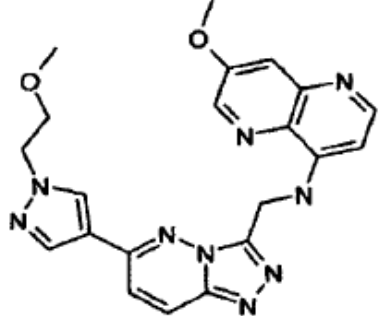
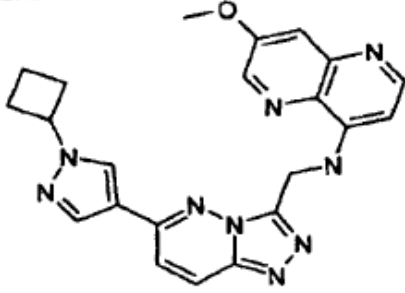
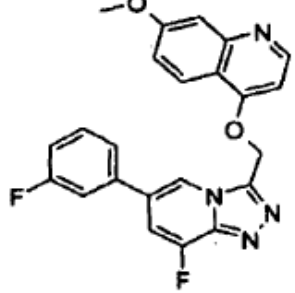
219*		419	420	A
220*		437	438	A
221*		403	404	A
222*		404	405	A
223*		418	418	A

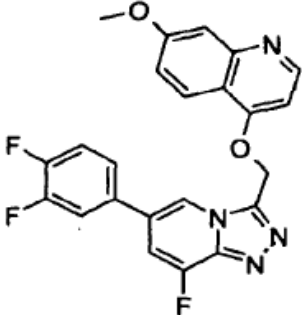
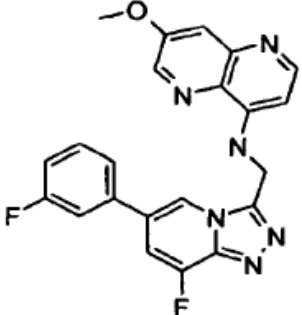
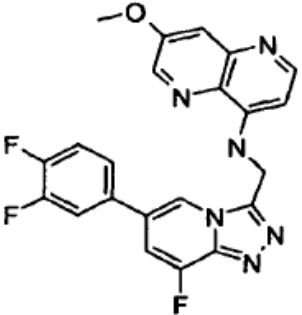
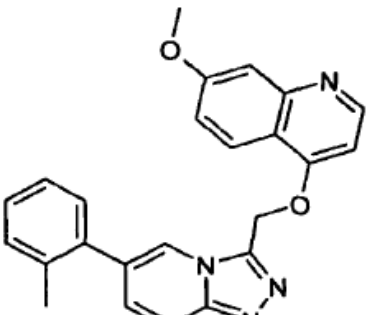
224*		452	452	A
225*		452	452	A
226*		404	405	A
227*		530	530	D
228*		436	436	A

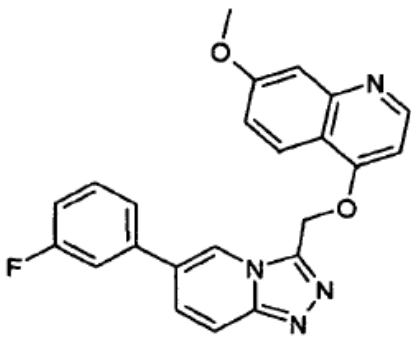
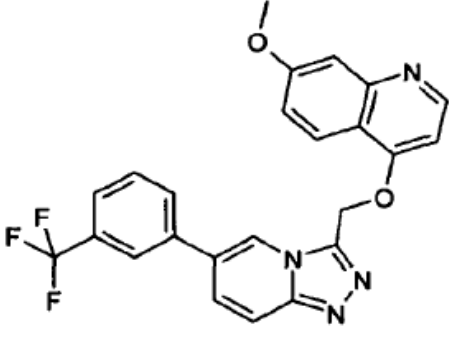
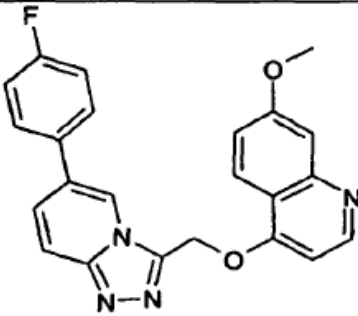
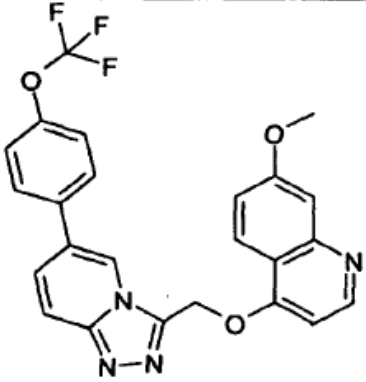
229*		557	557	A
230*		453	454	A
231*		452	453	A
232*		441	442	A

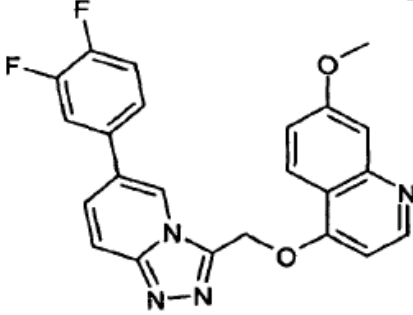
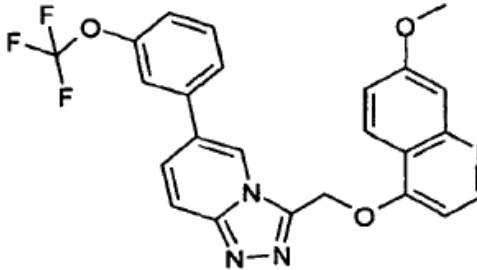
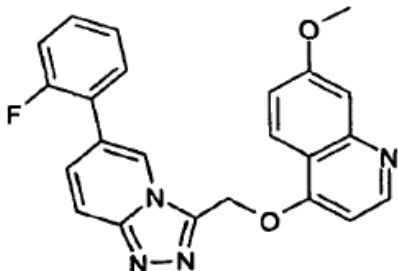
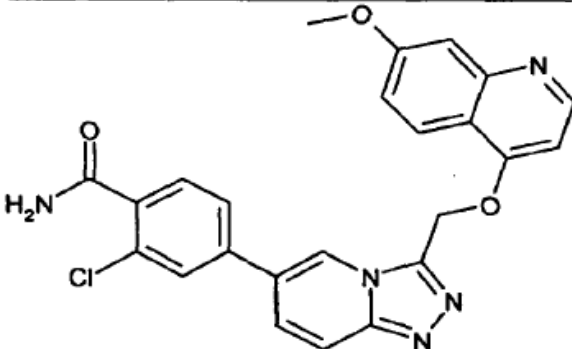
233*		387	388	A
234*		387	388	D
235*		401	402	D
236*		440	441	A
237*		458	459	A

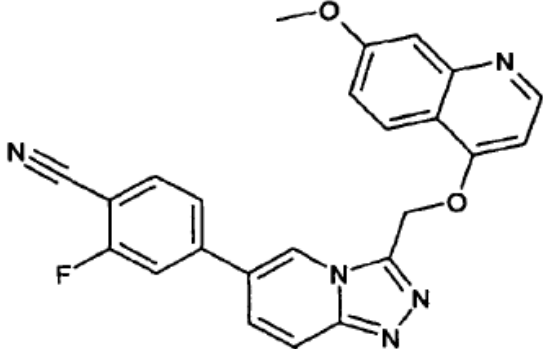
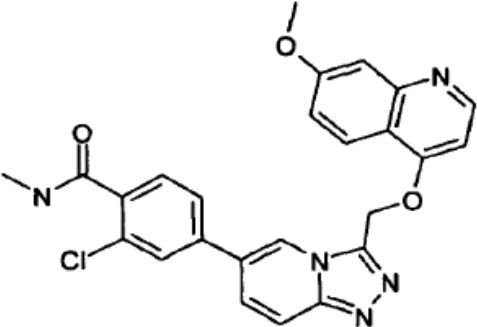
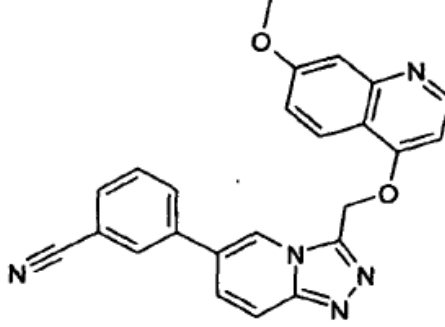
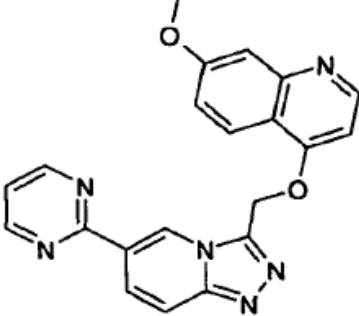
238*		445	446	A
239*		428	429	A
240*		416	417	A
241*		417	418	A

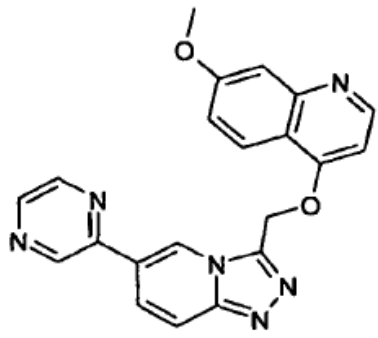
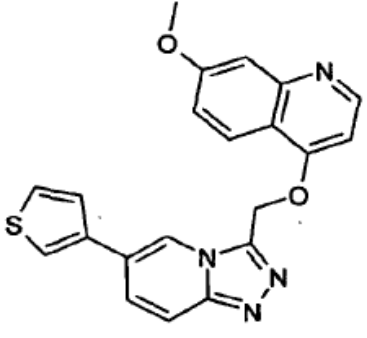
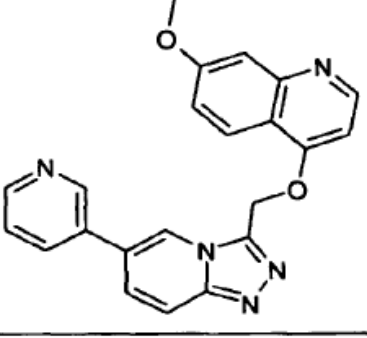
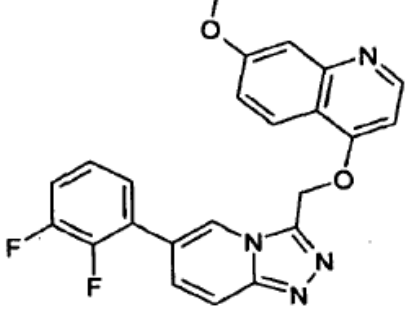
242*		458	459	A
243*		431	432	D
244*		427	428	D
245		418	419	A

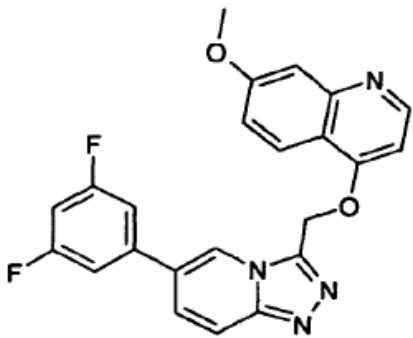
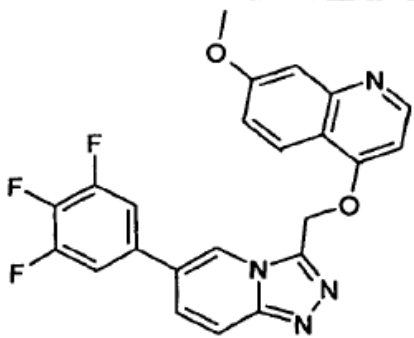
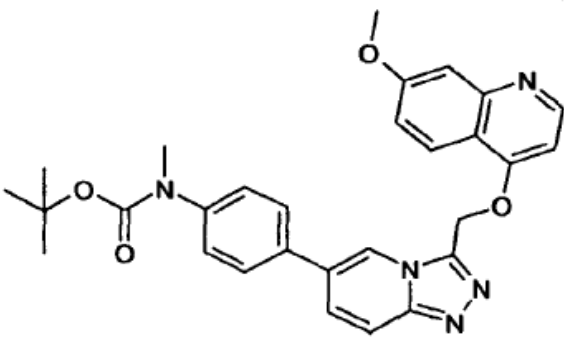
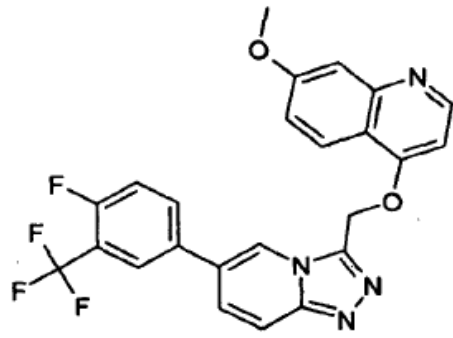
246		436	437	A
247		418	419	D
248		436	437	D
249		396	397	A

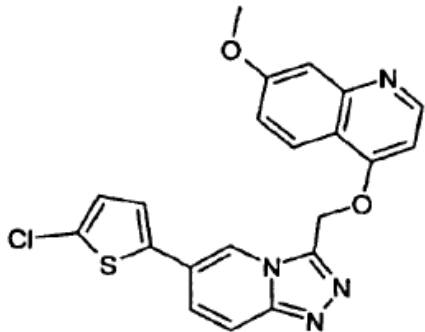
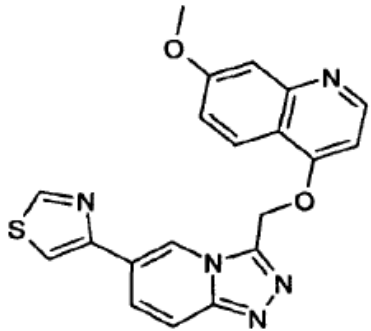
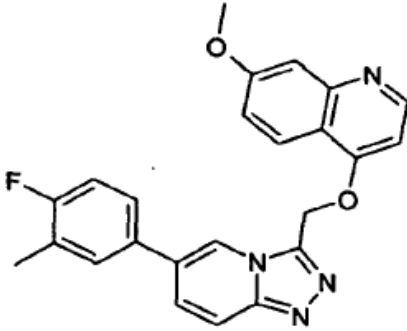
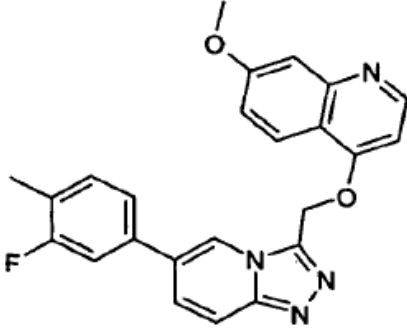
250		400	401	A
251		450	451	A
252		400	401	A
253		466	467	A

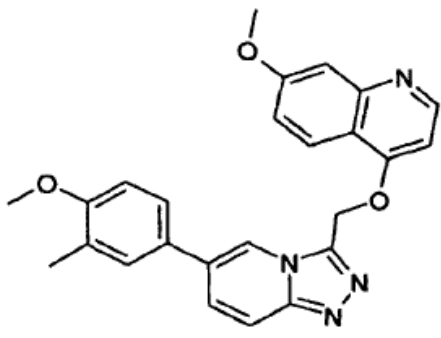
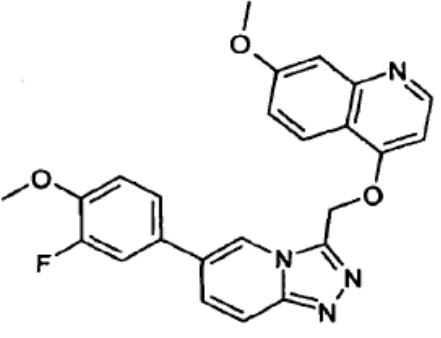
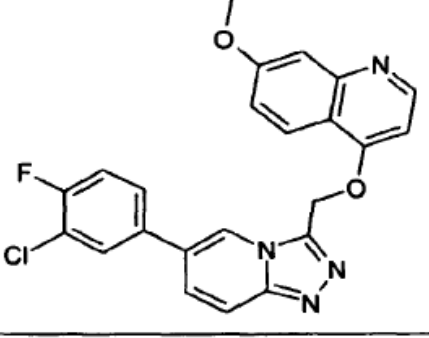
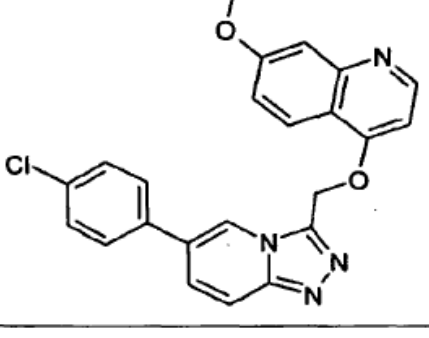
254		418	419	A
255		466	467	A
256		400	401	A
257		460	460	A

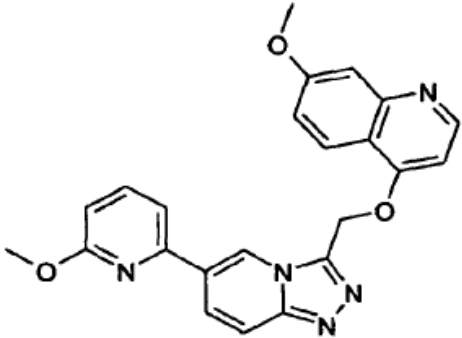
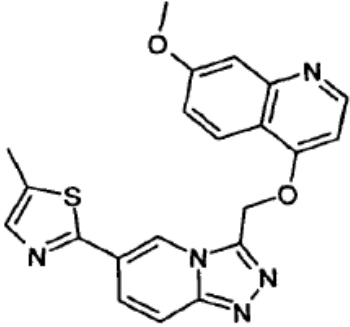
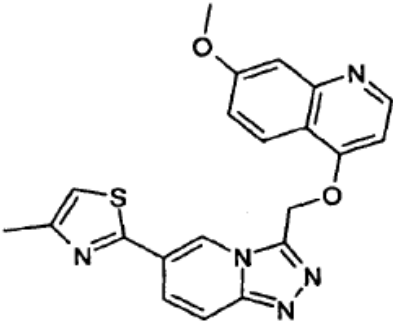
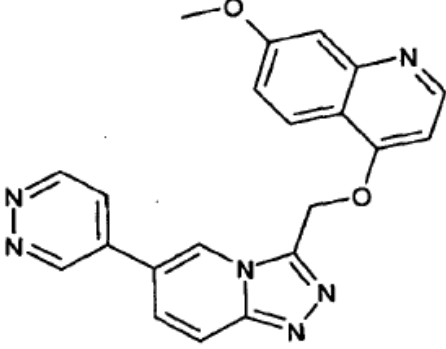
258		425	426	A
259		474	474	A
260		407	408	A
261		384	385	A

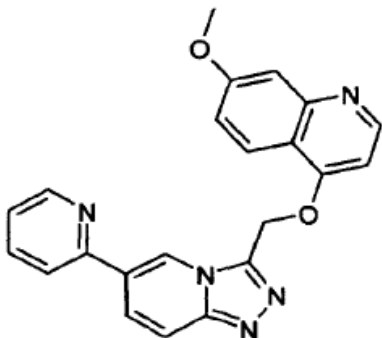
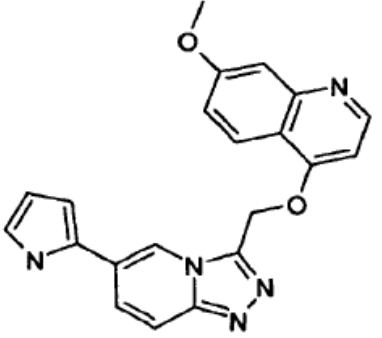
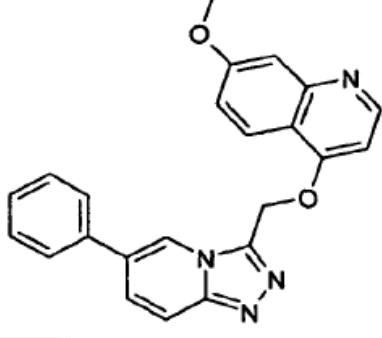
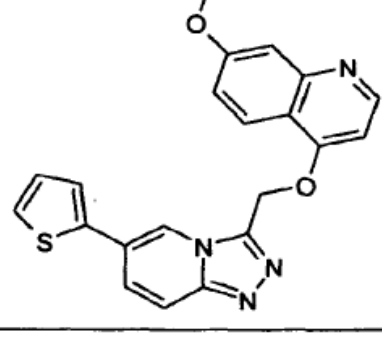
262		384	385	A
263		388	389	A
264		383	384	A
265		418	419	A

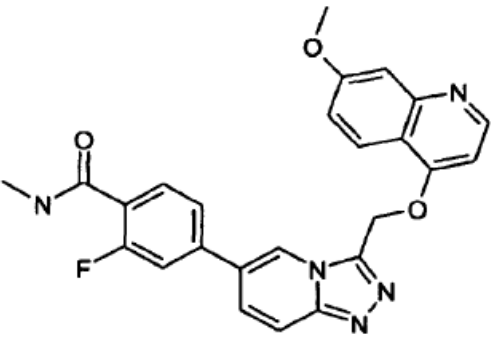
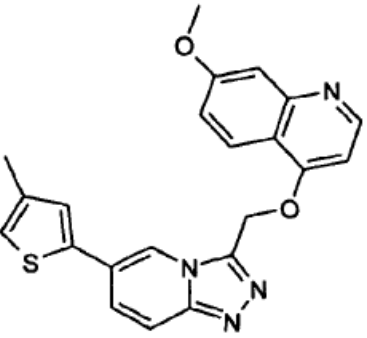
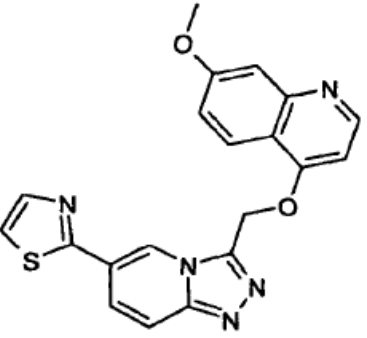
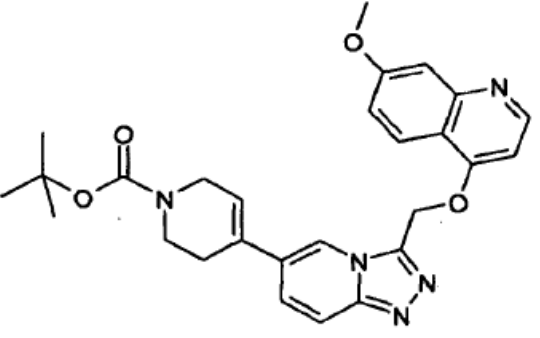
266		418	419	A
267		436	437	A
268		512	512	A
269		468	469	A

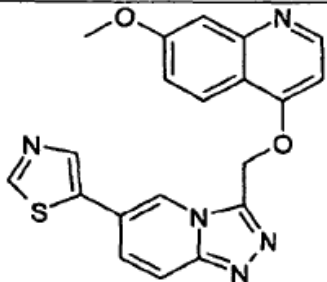
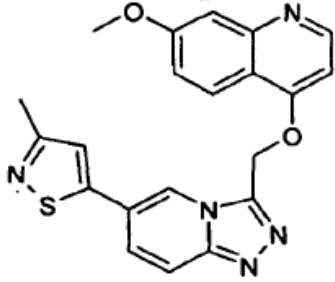
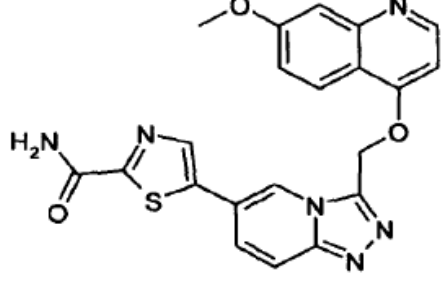
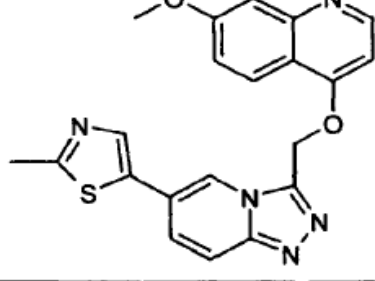
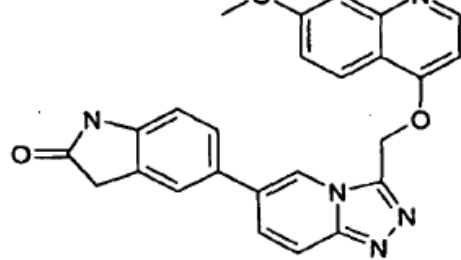
270		423	423	A
271		389	390	A
272		414	415	A
273		414	415	A

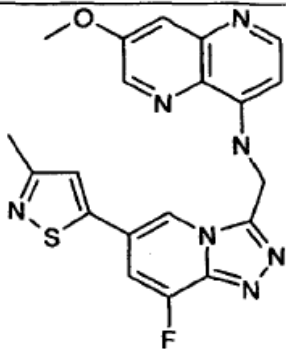
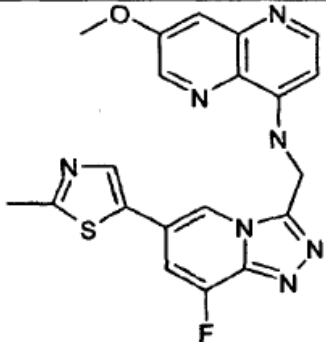
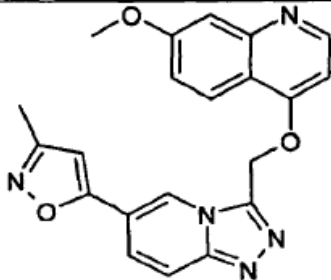
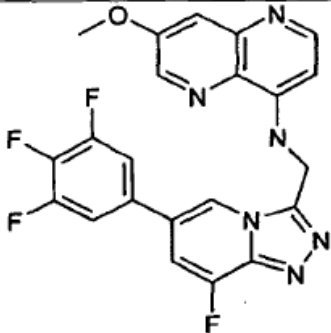
274		426	427	A
275		430	431	A
276		435	435	A
277		417	417	A

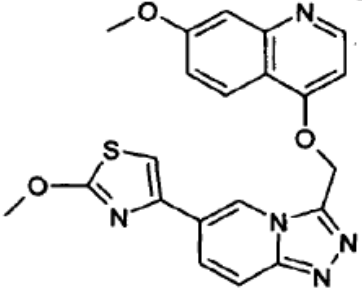
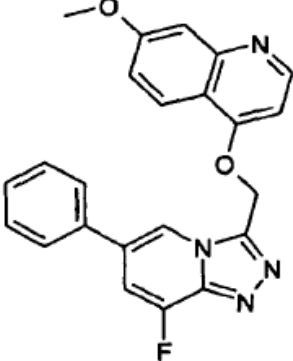
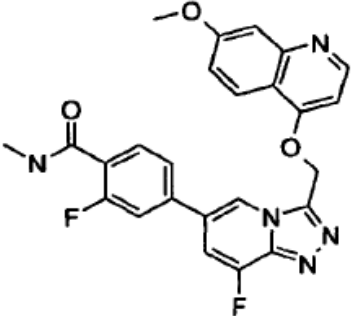
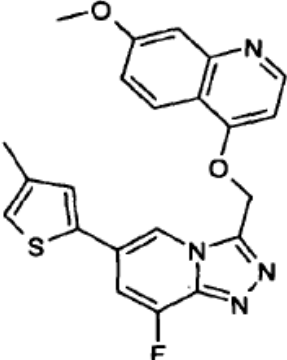
278		413	414	A
279		403	404	A
280		403	404	A
281		384	385	A

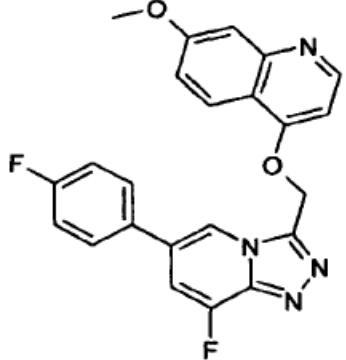
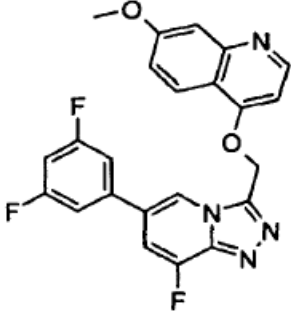
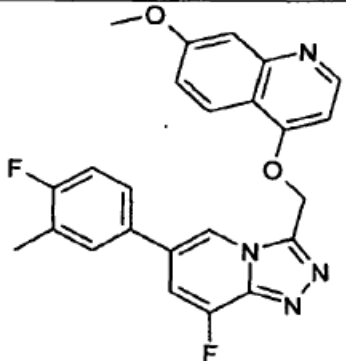
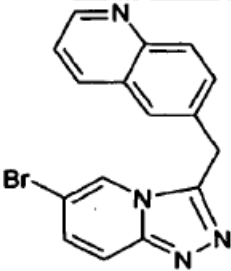
282		383	384	A
283		371	372	A
284		382	383	A
285		388	389	A

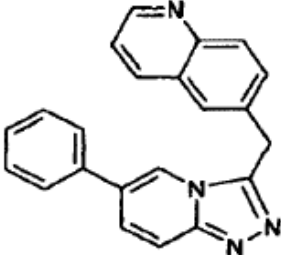
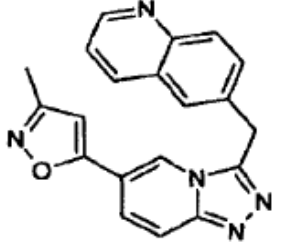
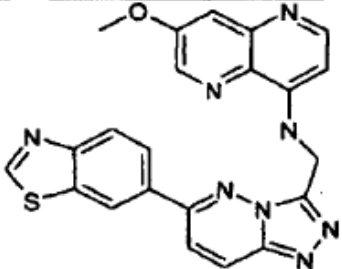
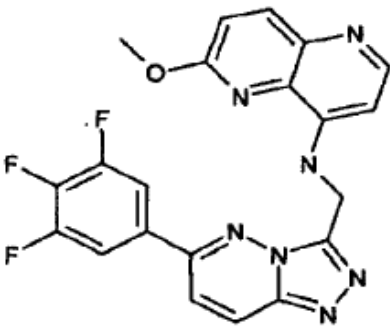
286		457	458	A
287		402	403	A
288		389	390	A
289		488	488	A

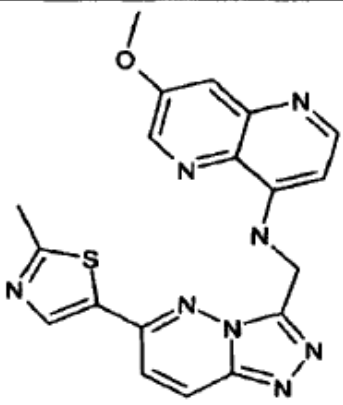
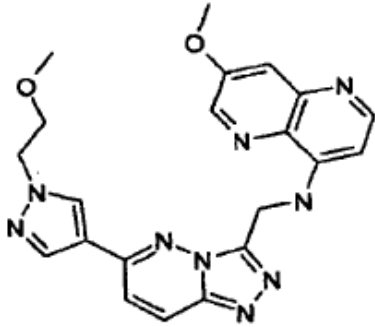
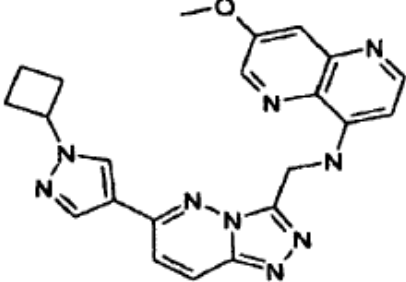
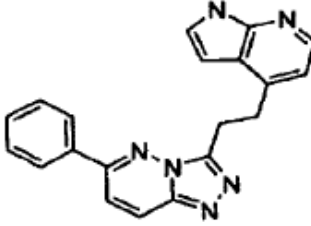
290		389	390	A
291		403	404	A
292		432	433	A
293		403	404	A
294		437	438	A

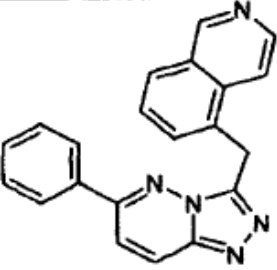
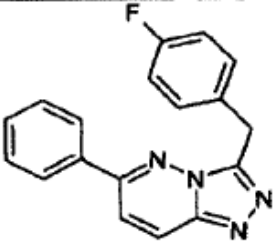
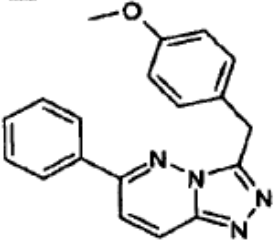
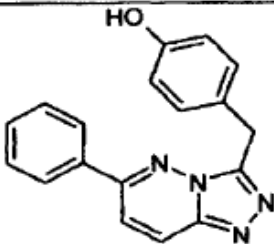
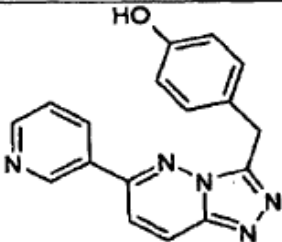
295		421	422	D
296		421	422	D
297		387	388	A
298		454	455	D

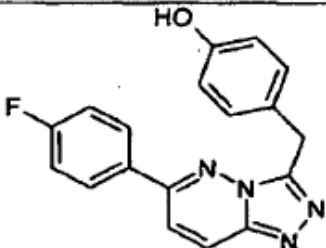
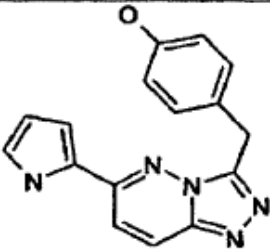
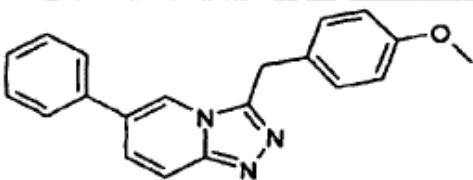
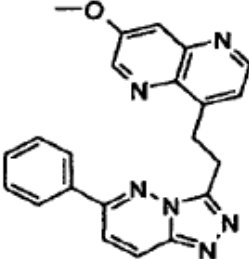
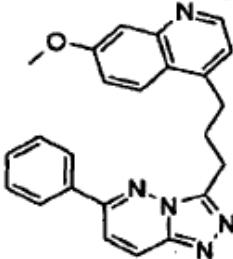
299		419	420	A
300		400	401	A
301		475	476	A
302		420	421	A

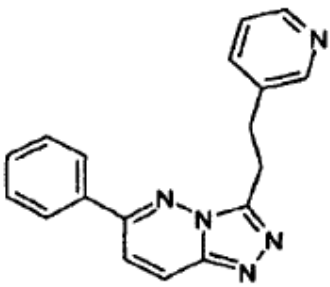
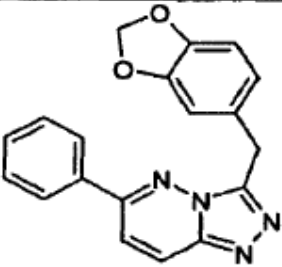
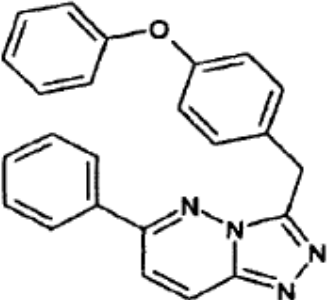
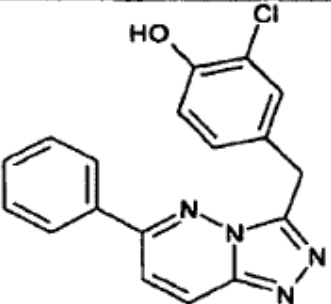
303		418	419	A
304		436	437	A
305		432	433	A
306*		339	339.1,341.3	B

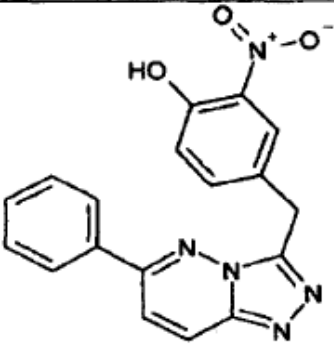
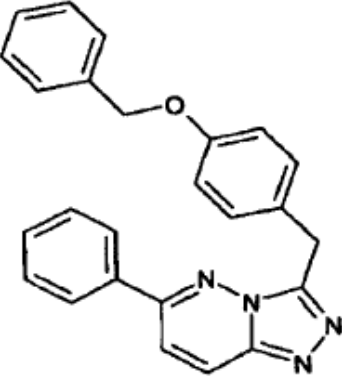
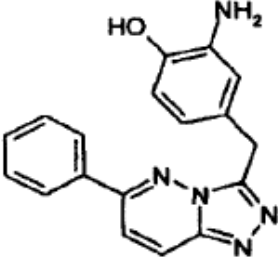
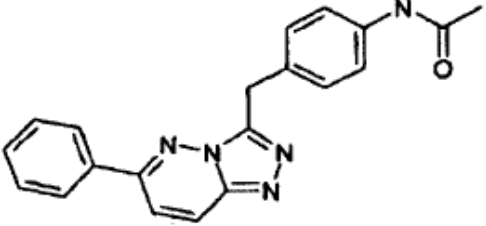
307		336	337	A
308		341	342	A
309*		440	441	D
310*		437	438	D

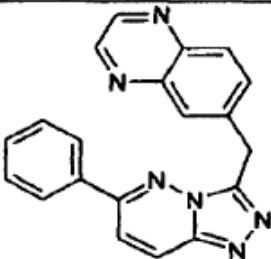
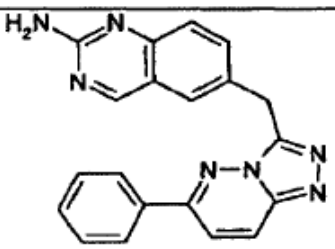
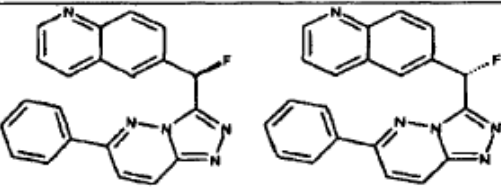
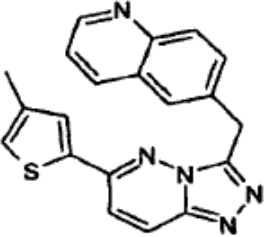
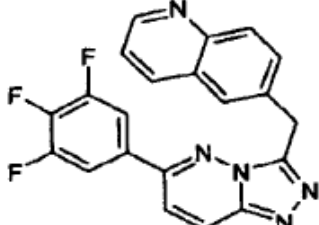
311*		404	405	D
312*		431	432	D
313*		427	428	D
314*		340	341	E

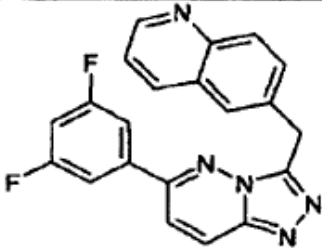
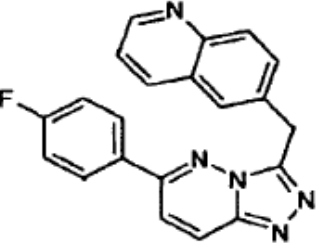
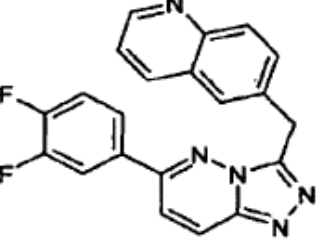
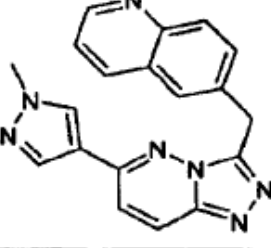
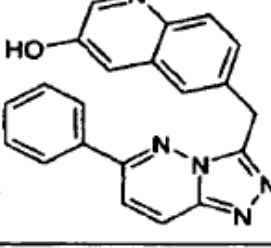
315*		337	338	E
316*		304	305	A
317*		316	317	A
318*		302	303	B
319*		303	304	A

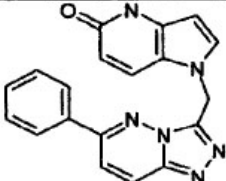
320*		320	321	A
321*		291	292	A
322		315	316	A
323*		382	383	E
324*		395	396	E

325*		301	459	E
326*		330	331	A
327*		378	379	A
328*		337	337	A

329*		347	348	A
330*		392	393	A
331*		317	318	A
332*		343	344	A

333*		338	339	A
334*		353	354	A
335*		355	356	A
336*		357	358	A
337*		391	393	A

338*		373	374	A
339*		355	356	A
340*		373	375	A
341*		341	343	A
342*		353	354	E

343*		342	343	E
------	---	-----	-----	---

Ejemplo	Datos de ^1H -RMN
4	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.54 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.51 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=9.73$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 5.15 (d, $J=6.19$ Hz, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H)
14	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.26 (s, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 3 H), 7.73 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.07 - 8.13 (m, 2 H), 8.35 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H)
34	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 5.16 (d, $J=5.94$ Hz, 2 H) 6.82 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.58 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.88 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H) 7.95 (t, $J=5.87$ Hz, 1 H) 8.41 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H)
38	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 6.00 (s, 2 H) 6.52 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.13 (dd, $J=2.46$ Hz, 2 H) 7.27 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=2.40$ Hz, 1 H) 7.64 (t, $J=7.64$ Hz, 1 H) 7.80 - 8.11 (m, 3 H) 8.75 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 11.42 (s, 1 H)
39	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.71 (s, 2 H), 7.49 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H), 7.51 (dd, $J=8.35$, 3.51 Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=8.53$, 1.51 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.98 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=10.04$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H)
40	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.89 (s, 3 H), 4.79 (s, 2 H), 7.56 - 7.61 (m, 3 H), 7.64 (dd, $J=8.61$, 1.96 Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J=1.37$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=9.78$ Hz, 1 H), 8.07 - 8.12 (m, 2 H), 8.45 (d, $J=9.78$ Hz, 1 H), 8.58 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H)
41	(400 MHz, MeOH) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J=4.3$ Hz, 2 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 7.66 (d, $J=9.0$ Hz, 3 H), 7.45 - 7.53 (m, 3 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.01 - 7.03 (m, 1 H), 6.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H)
42	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.01 (s, 1 H), 8.44 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.18 - 8.30 (m, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 7.94 - 8.06 (m, 3 H), 7.49 - 7.59 (m, 3 H), 5.36 (s, 2 H)
45	(400 MHz, MeOH) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.70 (d, $J=5.30$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.10 (m, 2 H), 7.90 - 7.99 (m, 2 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.30 - 7.33 (m, 2 H), 7.10 - 7.14 (m, 1 H), 6.08 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H)

51	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.98 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 8.73 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.51 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=12.00$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=9.73$ Hz, 2 H), 7.62 - 7.73 (m, 2 H), 7.22 (d, $J=6.06$ Hz, 1 H), 5.43 (d, $J=5.68$ Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.86 (t, $J=6.95$ Hz, 2 H), 2.50 - 2.47 (m, 2H), 2.11 - 2.21 (m, 2 H).
53	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 8.51 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H), 8.21 - 8.22 (m, 1 H), 7.95 - 7.98 (m, 1 H), 7.73 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 5.13 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H), 4.55 - 4.63 (m, 1 H), 3.93 (s, 3H), 1.49 (s, 3 H), 1.47 (s, 3H).
56	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.87 (s, 3 H), 5.84 (s, 2 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 7.46 - 7.53 (m, 3 H), 7.88 - 7.96 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=9.47$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H).
58	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 5.86 (s, 2 H) 7.09 (dd, $J=9.09$, 2.27 Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 1 H) 7.90 - 7.98 (m, 3 H) 8.07 - 8.15 (m, 2 H) 8.33 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H)
60	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.32 (s, 3 H) 6.09 (d, $J=0.88$ Hz, 2 H) 7.07 (dd, $J=9.28$, 2.46 Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 3 H) 8.04 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 8.89 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H).
61	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.92 (s, 3 H) 5.07 (d, $J=6.19$ Hz, 2 H) 6.82 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.88 - 7.91 (m, 2 H) 8.00 (t, $J=6.20$ Hz, 1 H) 8.19 - 8.28 (m, 3 H) 8.38 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 8.47 (d, $J=2.91$ Hz, 1 H).
65	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.53 (s, 1 H), 8.40 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 2 H), 8.00 (t, $J=6.00$ Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 4 H), 6.83 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 5.19 (d, $J=6.06$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H).
66	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.83 (d, $J=9.47$ Hz, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 3 H), 7.51 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H), 7.43 (t, $J=7.26$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 6.69 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 4.51 (s, 2 H).
69	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.44 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.65 - 7.76 (m, 2 H), 7.13 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.69 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 4.38 (s, 2 H)
70	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.76 (s, 2 H) 7.54 - 7.68 (m, 4 H) 7.85 (dd, $J=8.33$, 2.05 Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.09 - 8.17 (m, 2 H) 8.19 (d, $J=1.90$ Hz, 1 H) 8.44 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H).
77	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.96 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H), 5.15 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J=8.4$, 4.1 Hz, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 3 H), 7.83 (dd, $J=8.7$, 1.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 4 H), 8.35 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H), 8.84 (dd, $J=4.1$, 1.6 Hz, 1 H).
89	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.74 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.86 - 7.97 (m, 3 H), 7.70 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.24 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J=9.16$, 1.83 Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H).

94	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.16 (t, $J=1.26$ Hz, 1 H), 8.68 - 8.75 (m, 2 H), 7.91 - 7.97 (m, 2 H), 7.85 - 7.88 (m, 1 H), 7.34 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J=9.16, 2.59$ Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.26 - 3.32 (m, 2 H), 1.11 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H).
117	(300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 2.09 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 5.08 (q, $J=7.21$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 4 H) 7.72 (dd, $J=8.62, 2.05$ Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.84 (dd, $J=7.45, 2.19$ Hz, 2 H) 8.01 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 8.62 (d, $J=2.92$ Hz, 1 H).
118	(300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 2.09 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 5.08 (q, $J=7.31$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 4 H) 7.72 (dd, $J=8.55, 1.97$ Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.84 (dd, $J=7.45, 2.19$ Hz, 2 H) 8.01 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=9.65$ Hz, 1 H) 8.62 (d, $J=2.92$ Hz, 1 H).
119	(300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 2.09 (d, $J=7.31$ Hz, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 5.08 (q, $J=7.21$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.55 (m, 4 H) 7.72 (dd, $J=8.62, 2.05$ Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.82 - 7.88 (m, 2 H) 8.01 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=9.65$ Hz, 1 H) 8.62 (d, $J=2.92$ Hz, 1 H).
120	(300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 3.48 (s, 3 H) 3.79 - 3.87 (m, 2 H) 4.18 - 4.27 (m, 2 H) 4.82 (s, 2 H) 7.33 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 4 H) 7.71 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.90 - 7.96 (m, 2 H) 8.00 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=9.65$ Hz, 1 H) 8.68 (d, $J=2.92$ Hz, 1 H).
123	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.88 (s, 3 H), 6.02 (s, 2 H), 7.12 (dd, $J=9.16, 2.46$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 2 H), 7.50 - 7.61 (m, 3 H), 7.97 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H), 8.03 - 8.10 (m, 3 H), 8.55 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=5.30$ Hz, 1 H)
125	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.83 (s, 2 H), 7.21 (d, $J=5.94$ Hz, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 3 H), 8.06 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.45 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H), 8.53 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H)
126	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.66 (s, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 6.31 (d, $J=3.92$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 3 H), 7.76 (d, $J=5.68$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H), 8.53 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H)
131	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.81 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.03 (s, 2 H), 7.11 (d, $J=8.72$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 2 H), 7.92 - 8.02 (m, 3 H), 8.10 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H), 8.52 - 8.64 (m, 2 H), 8.73 (d, $J=4.42$ Hz, 1 H)
132	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.79 (d, $J=4.42$ Hz, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.05 (s, 2 H), 7.12 (dd, $J=9.16, 2.46$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 2 H), 7.76 (t, $J=7.64$ Hz, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 3 H), 8.12 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.39 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)
135	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.77 (d, $J=4.55$ Hz, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.05 (s, 2 H), 7.12 (dd, $J=9.16, 2.34$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.58 (d, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.42 - 8.50 (m, 1 H), 8.58 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H)
155	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 5.25 (d, $J=6.19$ Hz, 2 H) 6.89 (d, $J=5.68$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H) 7.88 (t, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H) 8.27 (d, $J=1.77$ Hz, 3 H) 8.43 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 8.50 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H)

155	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 5.25 (d, $J=6.19$ Hz, 2 H) 6.89 (d, $J=5.68$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H) 7.88 (t, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H) 8.27 (d, $J=1.77$ Hz, 3 H) 8.43 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 8.50 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H)
157	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.93 (s, 3 H) 5.23 (d, $J=6.19$ Hz, 2 H) 6.85 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H) 7.85 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.93 - 8.04 (m, 2 H) 8.10 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 8.45 - 8.54 (m, 4 H)
157	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.93 (s, 3 H) 5.23 (d, $J=6.19$ Hz, 2 H) 6.85 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H) 7.85 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.93 - 8.04 (m, 2 H) 8.10 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 8.45 - 8.54 (m, 4 H)
158	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.63 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.02 (t, $J=9.54$ Hz, 2 H), 7.93 (d, $J=7.20$ Hz, 2 H), 7.56 (t, $J=7.20$ Hz, 1 H), 7.50 (t, $J=7.39$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J=2.40$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=9.22, 2.53$ Hz, 1 H), 6.61 (q, $J=6.44$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.07 (d, $J=6.57$ Hz, 3 H)
159	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.12 - 8.18 (m, 2 H), 7.99 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 7.85 (t, $J=5.49$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 3 H), 7.17 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J=9.16, 2.59$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H), 5.13 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H)
160	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.69 (d, $J=4.67$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H), 8.00 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 3 H), 7.36 (d, $J=2.40$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J=9.22, 2.40$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H)
161	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.52 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J=5.30$ Hz, 1 H), 8.14 - 8.21 (m, 2 H), 7.94 - 8.04 (m, 2 H), 7.54 - 7.63 (m, 4 H), 6.85 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 5.20 (d, $J=6.06$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H)
171	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.52 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H), 8.48 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 8.34 - 8.40 (m, 1 H), 8.05 - 8.15 (m, 2 H), 8.02 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.77 (m, 1 H), 7.57 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J=6.19$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H)
172	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51 (d, $J=6.19$ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.40 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 8.23 - 8.33 (m, 2 H), 8.12 (t, $J=5.68$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J=6.06$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H)
176	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51 (d, $J=2.91$ Hz, 1 H), 8.36 - 8.43 (m, 2 H), 7.85 - 7.95 (m, 3 H), 7.57 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.83 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J=5.94$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)
182	(300 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.56 (s, 4H), 2.59-2.68 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 6.87 (dd, $J = 5.92, 2.27$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H), 8.08-8.16 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 1.75$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J = 9.79$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H)

184	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.73 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H), 8.48 - 8.55 (m, 2 H), 8.03 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 7.70 - 7.75 (m, 2 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.12 (dd, $J=9.22, 2.40$ Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H).
194	(400 MHz, MeOH) δ ppm 8.69 (d, $J=4.93$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 2 H), 6.05 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H).
198	(400 MHz, MeOH) δ ppm 8.68 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J=9.73$ Hz, 2 H), 8.26 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J=9.47, 2.78$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J=8.72$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.31 (m, 2 H), 7.08 - 7.12 (m, 1 H), 6.07 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H).
215	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.00 (s, 2 H) 7.19 (dd, $J=9.16, 2.46$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.01 - 8.10 (m, 2 H) 8.54 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H) 8.80 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H)
219	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.89 (s, 3 H) 6.06 (s, 2 H) 7.12 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.51 (t, $J=9.03$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=6.44$ Hz, 2 H) 7.98 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=9.98$ Hz, 1 H) 8.62 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H) 8.74 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H)
220	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.90 (s, 3 H) 6.06 (s, 2 H) 7.13 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.99 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H) 8.05 - 8.15 (m, 3 H) 8.62 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H) 8.74 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H)
222	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.50 (s, 3H) 3.89 (s, 3 H) 5.98 (s, 2 H) 7.12 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=14.91$ Hz, 2 H) 7.93 - 8.06 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.63 (d, $J=8.97$ Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H)
224	(400 MHz, DMF) δ ppm 4.31 (s, 3 H) 6.49 (s, 2 H) 7.55 (dd, $J=8.84, 2.02$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.41 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=1.14$ Hz, 2 H) 8.58 (s, 1 H) 9.02 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 9.16 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H)
233	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.89 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 5.93 (s, 2H) 7.13 (dd, $J=9.16, 2.59$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=2.40$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.44 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.73 (d, $J=5.30$ Hz, 1 H).
234	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.93 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 5.12 (d, $J=6.19$ Hz, 2 H) 6.82 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=6.19$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.34 (d, $J=9.73$ Hz, 1H) 8.41 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H).
238	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (t, $J=6.95$ Hz, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.19 (q, $J=6.95, 2$ H), 6.01 (s, 2 H), 7.12 (dd, $J=8.91, 2.46$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 3 H), 7.92 (d, $J=7.71$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=9.09$ Hz, 2 H), 8.06 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.51 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)
245	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.88 (s, 3 H), 6.03 (s, 2 H), 7.12 (dd, $J=9.16, 2.46$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.34 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 2 H), 7.90 - 8.00 (m, 2 H), 8.74 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H)
245	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.88 (s, 3 H), 6.04 (s, 2 H), 7.13 (d, $J=10.86$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.45 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H), 7.50 (t, $J=6.63$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J=7.45$ Hz, 2 H), 7.89 (d, $J=12.25$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J=6.19$ Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H)

247	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.91 (s, 3 H), 5.16 (d, <i>J</i> =5.94 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H), 7.32 (t, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 2 H), 7.83 (d, <i>J</i> =12.51 Hz, 1 H), 8.34 - 8.45 (m, 2 H), 8.50 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H), 9.11 (s, 2 H)
252	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 6.02 (s, 2 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H) 7.25 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 7.30 - 7.42 (m, 3 H) 7.73 - 7.89 (m, 3 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.73 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 9.01 (s, 1 H)
252	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 6.02 (s, 2 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H) 7.25 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 7.30 - 7.42 (m, 3 H) 7.73 - 7.89 (m, 3 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.73 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 9.01 (s, 1 H)
254	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 6.00 (s, 2 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H) 7.26 (d, <i>J</i> =5.43 Hz, 1 H) 7.33 (d, <i>J</i> =2.40 Hz, 1 H) 7.51 - 7.71 (m, 2 H) 7.81 - 8.02 (m, 4 H) 8.74 (d, <i>J</i> =5.30 Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H)
259	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.76 (d, <i>J</i> =4.29 Hz, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 6.03 (s, 2 H) 7.13 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.26 (d, <i>J</i> =5.05 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.79 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.85 - 8.04 (m, 4 H) 8.39 (d, <i>J</i> =3.66 Hz, 1 H) 8.74 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H)
263	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 6.00 (s, 2 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H) 7.26 (d, <i>J</i> =5.18 Hz, 1 H) 7.33 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 7.65 - 7.69 (m, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 1 H) 7.92 - 7.97 (m, 3 H) 8.08 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 8.74 (d, <i>J</i> =5.18 Hz, 1 H) 9.07 (s, 1 H)
266	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 6.01 (s, 2 H) 7.11 (dd, <i>J</i> =9.22 Hz, 1 H) 7.26 (d, <i>J</i> =5.30 Hz, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 7.60 (d, <i>J</i> =6.95 Hz, 2 H) 7.89 - 8.01 (m, 3 H) 8.75 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 9.16 (s, 1 H)
267	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 5.99 (s, 2 H) 7.11 (dd, <i>J</i> =2.40 Hz, 1 H) 7.26 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 7.34 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 7.79 - 7.93 (m, 3 H) 7.93 - 8.04 (m, 2 H) 8.75 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H)
270	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.89 (s, 3 H) 6.01 (s, 2 H) 7.14 (dd, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 2 H) 7.35 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i> =3.92 Hz, 1 H) 7.78 (dd, <i>J</i> =9.60 Hz, 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 2 H) 8.74 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 8.97 (t, 1 H)
279	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.50 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.06 (s, 2 H) 7.13 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.25 (d, <i>J</i> =2.40 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 3 H) 8.74 (d, <i>J</i> =5.68 Hz, 1 H) 9.18 (s, 1 H)
283	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 5.92 (s, 2 H) 6.15 (s, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =8.91, 1.96 Hz, 1 H) 7.29 (d, <i>J</i> =5.18 Hz, 1 H) 7.34 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 2 H) 7.98 (d, <i>J</i> =9.22 Hz, 1 H) 8.76 (d, <i>J</i> =5.18 Hz, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H).
284	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 6.03 (s, 2 H) 7.13 (dd, <i>J</i> =9.16, 2.34 Hz, 1 H) 7.25 (d, <i>J</i> =5.30 Hz, 1 H) 7.33 (d, <i>J</i> =2.15 Hz, 1 H) 7.43 (t, <i>J</i> =7.14 Hz, 1 H) 7.50 (t, <i>J</i> =7.45 Hz, 2 H) 7.75 (d, <i>J</i> =7.45 Hz, 2 H) 7.85 (d, <i>J</i> =8.72 Hz, 1 H) 7.96 (d, <i>J</i> =9.22 Hz, 2 H) 8.74 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H).
285	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.89 (s, 3 H) 6.03 (s, 2 H) 7.11 - 7.21 (m, 2 H) 7.24 (d, <i>J</i> =5.30 Hz, 1 H) 7.34 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 2 H) 7.81 (dd, <i>J</i> =9.60, 1.14 Hz, 1 H) 7.96 (dd, <i>J</i> =16.55, 9.35 Hz, 2 H) 8.73 (d, <i>J</i> =5.18 Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H).

287	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.02 (s, 2 H) 7.14 (dd, $J=9.16, 2.46$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.34 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.76 (dd, $J=9.66, 1.45$ Hz, 1 H) 7.94 (dd, $J=18.88, 9.41$ Hz, 2 H) 8.74 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H).
290	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.89 (s, 3 H) 6.02 (s, 2 H) 7.15 (dd, $J=9.28, 2.34$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=10.36$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.45 (s, 1 H) 8.74 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.17 (s, 1 H)
291	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.46 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.01 (s, 2 H) 7.14 (dd, $J=9.22, 2.53$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=2.40$ Hz, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.77 (dd, $J=9.60, 1.52$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 8.75 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 9.19 (s, 1 H)
295	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.93 (s, 3 H) 5.14 (d, $J=5.94$ Hz, 2 H) 6.91 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.76 (d, $J=11.37$ Hz, 1 H) 8.35 (t, $J=6.00$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 9.17 (s, 1 H)
297	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.03 (s, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 7.13 (dd, $J=9.09, 2.53$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=2.40$ Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=9.73, 1.39$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=9.22$ Hz, 1 H) 8.04 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 8.75 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 9.29 (s, 1 H)
298	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.93 (s, 3 H) 5.16 (d, $J=5.94$ Hz, 2 H) 6.91 (d, $J=5.43$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.83 - 7.94 (m, 3 H) 8.34 (t, $J=5.75$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H)
302	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.03 (s, 2 H), 7.04 - 7.42 (m, 4 H), 7.50 (s, 1 H), 7.79 (d, $J=9.47$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=6.06$, 1 H), 8.76 (d, $J=18.95$, 2 H)
306	(400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4.72 (s, 1 H) 7.27 (dd, $J=9.59, 1.56$ Hz, 1 H) 7.41 (dd, $J=8.31, 4.21$ Hz, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 2 H) 7.69 (dd, $J=9.68, 0.88$ Hz, 1 H) 7.87 - 7.91 (m, 1 H) 8.05 - 8.12 (m, 2 H) 8.92 (dd, $J=4.21, 1.66$ Hz, 1 H)
307	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.03 (s, 2 H) 7.49 (t, $J=7.34$ Hz, 1 H) 7.57 (t, $J=7.43$ Hz, 3 H) 7.84 (d, $J=7.43$ Hz, 2 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 8.08 (d, $J=9.59$ Hz, 1 H) 8.12 - 8.20 (m, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H) 9.00 (d, $J=6.46$ Hz, 1 H) 9.11 (d, $J=5.09$ Hz, 1 H) 9.22 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H).
308	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 5.00 (s, 2 H) 7.92 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H) 8.01 (t, $J=15.56, 6.53$ Hz, 2 H) 8.16 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=9.03$ Hz, 1 H) 9.04 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 9.23 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H)
315	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.06 (s, 2 H), 7.52 - 7.62 (m, 3 H), 7.62 - 7.71 (m, 1 H), 7.83 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.01 - 8.11 (m, 3 H), 8.21 (d, $J=6.06$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 8.55 (d, $J=5.94$ Hz, 1 H), 9.32 (s, 1 H)
323	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3.84 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H), 3.93 - 4.00 (m, 5 H), 7.33 (d, $J=4.42$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 4 H), 7.59 (s, 1 H), 7.85 (dd, $J=7.45, 1.77$ Hz, 2 H), 8.11 (d, $J=9.73$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J=4.42$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J=2.90$ Hz, 1 H)

328	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.48 (s, 2 H) 6.90 (d, $J=8.33$ Hz, 1 H) 7.14 (dd, $J=8.11, 1.39$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=1.46$ Hz, 1 H) 7.53 - 7.71 (m, 3 H) 7.94 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 8.05 - 8.22 (m, 2 H) 8.42 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H), 10.2 (br, 1H).
332	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.01 (s, 3 H) 3.34 (s, 1 H) 4.53 (s, 2 H) 7.32 (d, $J=7.60$ Hz, 2 H) 7.51 (d, $J=7.45$ Hz, 2 H) 7.59 (s, 3 H) 7.94 (d, $J=9.50$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 2 H) 8.42 (d, $J=9.65$ Hz, 1 H) 9.89 (s, 1 H).
336	(300 MHz, MeOH) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 4.79 (s, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.33, 4.38$ Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.82 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 7.85 - 7.90 (m, 1 H) 7.95 - 8.01 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.14 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 8.79 (dd, $J=4.31, 1.68$ Hz, 1 H).
337	(300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4.85 (s, 2 H) 7.35 - 7.48 (m, 2 H) 7.57 (dd, $J=8.18, 6.43$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.08 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=8.33$ Hz, 1 H) 8.21 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 8.90 (d, $J=4.24$ Hz, 1 H).
338	(300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4.85 (s, 2 H) 6.97 - 7.06 (m, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 3 H) 7.84 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 7.93 (t, $J=4.90$ Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=8.77$ Hz, 1 H) 8.20 (d, $J=9.65$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.17, 1.68$ Hz, 1 H).
339	(300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4.84 (s, 2 H) 7.17 - 7.26 (m, 2 H) 7.39 (dd, $J=8.18, 4.24$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=8.70, 1.97$ Hz, 1 H) 7.88 - 7.96 (m, 3 H) 8.01 - 8.13 (m, 2 H) 8.16 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.24, 1.61$ Hz, 1 H).
340	(300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4.84 (s, 2 H) 7.34 (d, $J=9.65$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J=8.18, 4.24$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=9.65$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 7.83 (dd, $J=8.62, 2.05$ Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.08 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=9.06$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.17, 1.68$ Hz, 1 H).
341	(300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 4.79 (s, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.38 (dd, $J=8.33, 4.24$ Hz, 1 H) 7.81 - 7.89 (m, 2 H) 7.91 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.88 (dd, $J=4.24, 1.61$ Hz, 1 H).
342	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.74 (s, 2 H) 7.45 (d, $J=2.63$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.62, 1.90$ Hz, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 3 H) 7.79 (s, 1 H) 7.84 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 8.10 (dd, $J=6.65, 3.00$ Hz, 2 H) 8.42 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 10.29 (s, 1 H).
343	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.98 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 6.05 (d, $J=9.39$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=9.59$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=9.78$ Hz, 1 H), 8.10 - 8.16 (m, 2 H), 8.46 (d, $J=9.78$ Hz, 1 H), 11.44 (br. s., 1 H)

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención actual varían con el cambio estructural, en general, la actividad que presentan estos compuestos puede demostrarse *in vivo*. Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Los ensayos farmacológicos ejemplificados que siguen se han llevado a cabo con los compuestos según la invención. Los compuestos ejemplificados de la presente invención demostraron una K_i de entre 20 μ M y 0,3 nM. En la siguiente tabla se proporcionan valores de actividad ilustrativos.

5

Ej.	K_i de cMet (μ M)
1	0,0070
3	0,4004
4	0,0032
12	20
13	6,6667
14	6,6667
17	0,0093
18	0,0066
19	1,9075
20	0,5562
21	0,8054
23	0,1329
24	0,0174

ES 2 592 888 T3

33	0,0732
34	0,0159
38	0,0370
39	0,0505
40	0,0075
41	4,2537
45	0,0121
50	0,0238
52	0,0050
53	0,0067
55	0,0009
58	2,0618
59	0,0845
61	0,3994
62	0,0017
66	1,2312
67	0,7584
68	0,5563
69	0,3749
70	0,0229
73	0,0128
75	0,0022
79	0,0834
82	0,2617
84	0,0261
85	0,0020
86	0,0024
87	20
88	0,1516
89	0,0079
91	0,0192
112	1,5765
118	0,0026
121	0,0054
122	0,0272
134	0,1161
140	0,005
141	0,0029
144	0,1688
148	0,0092
152	0,4837
154	0,0502
164	0,1410
167	0,0733
170	0,0508
172	0,0027
176	0,0012
186	0,0062
187	0,0049
199	0,0345
202	0,0024
203	0,0075
208	0,0237
209	0,0089
214	0,0176
222	0,0016
226	0,0047
229	0,0402
231	0,0067
232	0,0026
279	0,0197
281	0,0631
282	0,0095

283	0,0048
289	0,0526
294	0,0028
295	0,0269
296	0,0089
297	0,0032
302	0,0003
306	0,0490
309	0,0020
311	0,0070
314	3,2855
315	0,2199
317	0,8465
319	0,8532
321	0,2408
324	1,6093
325	20
326	0,3936
333	0,1071
334	0,4160
336	0,0007
341	0,0091
343	0,7203

PRUEBAS BIOLÓGICAS

La eficacia de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad relacionada con HGF se demuestra tal como sigue.

Ensayo de receptor c-Met

5 Clonación, expresión y purificación de dominio cinasa c-Met

Se genera un producto de PCR que cubre los residuos 1058-1365 de c-Met (dominio cinasa de c-Met) a partir de ADNc QuickClone™ de hígado humano (Invitrogen) usando el cebador directo 5'-ATTGACGGATCCATGCTAAATCCAGAGCTGGTCCAGGCA-3' (SEQ ID NO. 1) y el cebador inverso 5'-ACAACAGAATTCATACGGAGCGACACATTTTACGTT-3' (SEQ ID NO. 2). El producto de PCR se clona en un vector de expresión pFastBac1 (que alberga el gen de glutatión-S-transferasa de *S. japonicum* inmediatamente en el sentido de 5' del sitio de clonación múltiple) usando técnicas de biología molecular. Se transpone el gen de fusión de GST-dominio cinasa de c-Met (GST-Met) en ADN de baculovirus de longitud completa usando el sistema BacToBac™ (Invitrogen). Se infectan células High5 con el baculovirus recombinante durante 72 h a 27°C. Se recogen las células infectadas mediante centrifugación y se almacena el sedimento a -80°C. Se resuspende el sedimento en tampón A (HEPES 50 mM, pH 8,0, NaCl 0,25 M, 2-mercaptoetanol 10 mM, glicerol al 10% (p/v), cóctel inhibidor de proteasas al 0,5% (v/v) (Sigma P8340), se agita a 4°C hasta la homogeneidad, y se rompen las células mediante microfluidización (Microfluidics) a 10.000 psi. Se centrifuga el lisado resultante a 50.000 x g durante 90 min a 4°C, y se adsorbe el sobrenadante sobre 10 ml de glutathione sepharose™ 4B (Amersham) mediante el método discontinuo. Se agita la suspensión suavemente durante la noche a 4°C. Se recoge la resina de glutatión mediante centrifugación y se lava tres veces con 40 ml de tampón A mediante el método discontinuo. Se lava la resina tres veces con tampón B (tampón A ajustado a NaCl 0,1 M, menos inhibidores de proteasas). Se eluye la proteína con tampón B que contiene glutatión reducido 25 mM. Se analizan las fracciones eluidas mediante SDS-PAGE y se concentran hasta <10 ml (~10 mg/ml de proteína total). Se separa la proteína concentrada mediante cromatografía de exclusión molecular Superdex™ 200 (Amersham) en tampón C (Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 0,1 M, 2-mercaptoetanol 10 mM, glicerol al 10%). Se analizan las fracciones mediante SDS-PAGE y se agrupan las fracciones apropiadas y se concentran hasta ~1 mg/ml. Se toman alícuotas de la proteína y se almacenan a -80°C.

Purificación alternativa de GST-cMET humana de células de baculovirus

Se rompen células de baculovirus en 5x (volumen/peso) de tampón de lisis (HEPES 50 mM, pH 8,0, NaCl 0,25 M, mercaptoetanol 5 mM, glicerol al 10% más inhibidores de proteasas completos (Roche (n.º 10019600), 1 comprimido por 50 ml de tampón). Se centrifuga la suspensión de células lisadas a 100.000 x g (29.300 rpm) en un rotor Ti45 de ultracentrifuga Beckman durante 1 h. Se incuba el sobrenadante con 10 ml de Glutathione Sepharose 4B de Amersham Biosciences (n.º 27-4574-01). Se lleva a cabo la incubación durante la noche en una sala fría (aproximadamente 8°C). Se vierten la resina y el sobrenadante en una columna desechable de tamaño apropiado y se recogió el sobrenadante no retenido. Se lavó la resina con 10 volúmenes de columna (100 ml) de tampón de lisis. Se eluye la GST-cMET con 45 ml de glutatión 10 mM (Sigma n.º G-4251) en tampón de lisis. Se recoge la elución como fracciones de 15 ml. Se procesan las fracciones de elución sobre SDS PAGE (gel de Tris glicina al 12%,

- Invitrogen, n.º EC6005BOX). Se tiñe el gel con tinción de azul de Coomassie al 0,25%. Se concentran las fracciones con GST-cMET con una concentración de 20 ml Vivaspin (n.º VS2002; punto de corte de PM de 10,00) hasta un volumen final inferior a 2,0 ml. Se aplicó la disolución de GST-cMET concentrada a una columna Superdex 75 16/60 (Amersham Biosciences n.º 17-1068-01) equilibrada con Tris 25 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, mercaptoetanol 10 mM, glicerol al 10%. Se eluye la GST-cMET con una ejecución isocrática del tampón anterior, recogiendo el eluyente en fracciones de 1,0 ml. Se ejecutan las fracciones con lecturas de DO_{280} significativas en otro gel de Tris glicina al 12%. Se agrupan los tubos de picos con GST-cMET y se lee la DO_{280} con el tampón de columna enumerado como anteriormente como tampón de blanco.

La fosforilación de la GST-cMET purificada se realiza incubando la proteína durante 3 h a TA con lo siguiente:

	Concentración final
a) ATP 100 mM (Sigma n.º A7699)	25 mM
b) $MgCl_2$ 1,0 M (Sigma n.º M-0250)	100 mM
c) Ortovanadato de sodio 200 mM (Sigma n.º S-6508)	15 mM
d) Tris-HCl 1,0 M, pH 7,00 (en interno)	50 mM
e) H_2O	
f) GST-cMET	0,2-0,5 mg/ml

- Tras la incubación, se concentró la disolución en un concentrador de 20 ml Vivaspin hasta un volumen inferior a 2,00 ml. Se aplica la disolución a la misma columna Superdex 75 16/60 usada anteriormente tras la reequilibración. Se eluye la GST-cMET tal como se describió anteriormente. Se ejecutan las fracciones de elución correspondientes al primer pico eluido en el cromatograma en un gen de Tris glicina al 12%, como anteriormente, para identificar las fracciones con GST-cMET. Se agrupan las fracciones y se lee la señal de DO_{280} con el tampón de columna usado como blanco.

Se prepara un tampón de reacción de cinasa tal como sigue:

			Por 1 l
HEPES 60 mM pH 7,4	disolución madre 1 M	16,7 X	60 ml
NaCl 50 mM	disolución madre 5 M	100 X	10 ml
$MgCl_2$ 20 mM	disolución madre 1 M	50 X	20 ml
$MnCl_2$ 5 mM	disolución madre 1 M	200 X	5 ml

Cuando se lleva a cabo el ensayo, se añade de manera reciente:

DTT 2 mM	disolución madre 1 M	500 X
BSA al 0,05%	disolución madre al 5%	100 X
Na_3OV_4 0,1 mM	disolución madre 0,1 M	1000 X

El tampón HTRF contiene:

- Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, BSA al 0,1%, Tween 20 al 0,05%, EDTA 5 mM, SA-APC recién añadido (conjugado de estreptavidina-aloficocianina PJ25S Phycolink, Prozyme Inc.) y Eu-PT66 (anticuerpo anti-fosforotirosina marcado con Eu-W 1024 PT66, AD0069, lote 168465, Perkin-Elmer Inc.) hasta alcanzar la concentración final:

Eu-PT66 0,1 nM final

SA-APC 11 nM final

- Métodos:

1. Diluir la enzima GST-cMet (P) en tampón de cinasa tal como sigue:

Preparar disolución de trabajo de GST-cMet (P) 8 nM (de 7,32 μ M a 8 nM, 915 X, de 10 μ l a 9,15 ml). En una placa transparente de 96 pocillos [Costar n.º 3365] añadir 100 μ l en once columnas, en una columna añadir 100 μ l de tampón reacción de cinasa solo.

2. Preparación de la placa de ensayo:

Usar Biomek FX para transferir 10 μ l de enzima GST-cMet (P) 8 nM, 48,4 μ l de tampón de reacción de cinasa, 1,6 μ l de compuesto (en DMSO) (concentración inicial a 10 mM, 1 mM y 0,1 mM, dilución secuencial 1:3 hasta alcanzar 10 puntos de prueba) en una placa transparente de 96 pocillos de Costar [Costar n.º 3365], mezclar varias veces. Entonces incubar la placa a TA durante 30 min.

3. Preparar la disolución de trabajo de gastrina y ATP en tampón de reacción de cinasa tal como sigue:

Preparar disolución de trabajo de gastrina 4 μ M y ATP 16 μ M

		Por 10 ml
Disolución madre de gastrina 4 μM	(de 500 μM a 4 μM , 125 X)	80 μl
Disolución madre de ATP 16 μM	(de 1000 μM a 16 μM , 62,5 X)	160 μl

Usar Biomek FX para añadir 20 μl de disolución de trabajo de ATP y gastrina a la placa de ensayo para iniciar la reacción, incubar la placa a TA durante 1 h.

4. Trasferir 5 μl de producto de reacción al final de 1 h a 80 μl de tampón HTRF en una placa negra [Costar n.º 3356], leer en Discover tras 30 min de incubación.

5 Resumen de las condiciones de ensayo:

K_M ATP *	-	6 μM
[ATP]	-	4 μM
K_M gastrina/p(EY)	-	3,8 μM
[gastrina]	-	1 μM
10 [enzima]	-	1 nM

Se determinaron K_M ATP, K_M gastrina para diversas enzimas mediante métodos de marcaje con HTRF/ ^{33}P y HTRF.

Los ejemplos 1-28, 30, 33-34, 36-37 y 39-48 presentaron actividad con valores de CI_{50} inferiores a 0,5 μM .

Ensayo de autofosforilación basado en células de c-Met

15 Se obtienen células PC3 humanas y CT26 de ratón de la ATCC. Se cultivaron las células en un medio de crecimiento que contenía RPMI 1640, penicilina/estreptomicina/glutamina (1X) y FBS al 5%. Se sembraron en placa 2 x 10⁴ células en medio por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37°C durante la noche. Se privaron de suero las células reemplazando el medio de crecimiento por medio básico (DMEM con bajo contenido en glucosa + BSA 0,1, 120 μl por pocillo) a 37°C durante 16 h. Se diluyeron en serie los compuestos (o bien 1 mM o bien 0,2 mM) en el 100% de DMSO (1:3) 3333 veces en una placa de 96 pocillos, diluyendo 1:3 con DMSO desde la columna 1 hasta la 11 (las columnas 6 y 12 no reciben compuesto). Se diluyeron las muestras de compuesto (2,4 μl por pocillo) con medio básico (240 μl) en una placa de 96 pocillos. Se lavaron las células una vez con medio básico (GIBCO, DMEM 11885-076), luego se añadió disolución de compuesto (100 μl). Se incubaron las células a 37°C durante 1 h. Se diluyó una disolución (2 mg/ml) de CHO-HGF (7,5 μl) con 30 ml de medio básico para proporcionar una concentración final de 500 ng/ml. Se transfirió este medio que contenía HGF (120 μl) a una placa de 96 pocillos.

20 Se añadieron los compuestos (1,2 μl) al medio que contenía HGF y se mezcló bien. Se añadió la mezcla de medio/HGF/compuesto (100 μl) a las células (concentración de HGF final - 250 ng/ml), luego se incubó a 37°C durante 10 min. Se preparó un tampón de lisado celular (20 ml) que contenía Triton X-100 al 1%, Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, inhibidor de proteasas (Sigma, n.º P-8340) 200 μl , inhibidor de proteasas de Roche (completo, n.º 1-697-498) 2 comprimidos, inhibidor de fosfatasa II (Sigma, n.º P-5726) 200 μl , y una disolución de vanadato de sodio (que contenía 900 μl de PBS, 100 μl de NaVO₃ 300 mM, 6 μl de H₂O₂ (disolución madre al 30%) y se agitó a TA durante 15 min) (90 μl). Se lavaron las células una vez con 1X PBS enfriado con hielo (GIBCO, n.º 14190-136), luego se añadió tampón de lisis (60 μl) y se incubaron las células en hielo durante 20 min.

35 Se realizó el ensayo de IGEN tal como sigue: Se preincubaron perlas de estreptavidina Dynabeads M-280 con anticuerpo anti-HGFR humano biotilado (240 μl de anticuerpo anti-HGFR humano (R&D System, BAF527 o BAF328) a 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ + 360 μl de perlas (IGEN n.º 10029 + 5,4 μl de tampón - PBS/BSA al 1%/Tween20 al 0,1%) mediante rotación durante 30 min a TA. Se transfirieron las perlas de anticuerpo (25 μl) a una placa de 96 pocillos. Entonces se transfirió la disolución de lisado celular (25 μl) y se agitó la placa a TA durante 1 h. Se añadió anticuerpo anti-fosfotirosina 4G10 (Upstate 05-321) (19,7 μl de anticuerpo + 6 ml de 1X PBS) (12,5 μl) a cada pocillo, luego se incubó durante 1 h a TA. Se añadió anticuerpo anti-IgG de ratón ORI-Tag (ORIGEN n.º 1 10087) (24 μl de anticuerpo + 6 ml de tampón) (12,5 μl) a cada pocillo, luego se incubó a TA durante 30 min. Se añadió 1X PBS (175 μl) a cada pocillo y se leyó la electroluminiscencia mediante un instrumento IGEN M8. Se analizaron los datos sin procesar usando una ecuación de ajuste 4 parámetros en XLFit. Entonces se determinan los valores de CI_{50} usando el software Grafit. Los ejemplos 2, 4, 6-8, 11, 13, 15-21, 23-26, 36-37, 39, 41 y 43-44 presentaban actividad en células PC3 con valores de CI_{50} inferiores a 1,0 μM . Los ejemplos 2, 4, 6-8, 11-13, 15-21, 23-26, 36-37, 41 y 43-44 presentaban actividad en células CT26 con valores de CI_{50} inferiores a 1,0 μM .

rHu-bFGF: Concentración madre de 180 ng/ μl : R&D rHu-bFGF: Se añadieron 139 μl del vehículo apropiado anterior al vial liofilizado de 25 μg . 13,3 μl del vial de disolución madre [180 ng/ μl] y se añadieron 26,6 μl de vehículo para producir una concentración final de concentración de 3,75 μM .

Preparación del disco de Nitro-celulosa: Se cortó la punta de una aguja de calibre 20 de forma cuadrada y se biseló con papel de lija para crear un punzón. Entonces se usó esta punta para cortar discos de $\approx 0,5$ mm de diámetro a partir de una lámina de papel de filtro de nitrocelulosa (Gelman Sciences). Entonces se colocaron los discos preparados en tubos de microcentrifuga Eppendorf que contenían disoluciones de o bien BSA al 0,1% en vehículo de PBS, rHu-VEGF 10 μ M (R&D Systems, Minneapolis, MN) o bien rHu-bFGF 3,75 μ M (R&D Systems, Minneapolis, MN) y se permitió que se empaparan durante 45-60 min antes de su uso. Cada disco de filtro de nitrocelulosa absorbe aproximadamente 0,1 μ l de disolución.

En el ensayo de microbolsillo de rata, los compuestos de la presente invención inhibirán la angiogénesis a una dosis de menos de 50 mg/kg/día.

Modelo tumoral

Se expanden células A431 (ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CDI nu/nu, Charles River Labs) (n = 5-15). La administración posterior de compuesto mediante sonda nasogástrica oral (10 -200 mpk/dosis) comienza en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y continúa generalmente o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se sigue la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensionales y se registra como una función del tiempo. Se realiza el análisis estadístico inicial mediante análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para comparaciones múltiples. Vehículo solo (Ora-Plus, pH 2,0) es el control negativo. Los compuestos de la presente invención serán activos a dosis inferiores a 150 mpk.

Modelos tumorales

Se expanden células tumorales de glioma humano (células U87MG, ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CDI nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La administración posterior de compuesto mediante sonda nasogástrica oral o por vía i.p. (10-100 mpk/dosis) comienza en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y continúa generalmente o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se sigue la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensionales y se registra como una función del tiempo. Se realiza el análisis estadístico inicial mediante análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para comparaciones múltiples. Vehículo solo (captisol, o similar) es el control negativo. Los compuestos de la presente invención serán activos a dosis inferiores a 150 mpk.

Se expanden células de adenocarcinoma gástrico humano (células MKN45, ATCC) en cultivo, se recogen y se inyectan por vía subcutánea en ratones desnudos hembra de 5-8 semanas de edad (CDI nu/nu, Charles River Labs) (n=10). La administración posterior de compuesto mediante sonda nasogástrica oral o por vía i.p. (10-100 mpk/dosis) comienza en cualquier momento desde el día 0 hasta el día 29 tras la exposición a células tumorales y continúa generalmente o bien una vez o bien dos veces al día durante la duración del experimento. Se sigue la progresión del crecimiento tumoral mediante mediciones con calibre tridimensionales y se registra como una función del tiempo. Se realiza el análisis estadístico inicial mediante análisis de la varianza de mediciones repetidas (RMANOVA), seguido por pruebas a posteriori de Scheffe para comparaciones múltiples. Vehículo solo (captisol, o similar) es el control negativo. Los compuestos de la presente invención serán activos a dosis inferiores a 150 mpk.

FORMULACIONES

También se engloba dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos activos de la invención actual en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverización de inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo.

Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una

cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero una vez más, puede determinarse usando métodos rutinarios.

- 5 La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando métodos convencionales. Puede ser apropiada una
10 dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse de una a cuatro dosis al día.

- 15 Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o poli(alcohol vinílico), y luego comprimirse para dar comprimidos o encapsularse para su administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada tal como puede proporcionarse en una
20 dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de psoriasis y otros estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

- 25 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas adecuadas para su administración al ojo, el oído o la nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrada de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

- 30 Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto, que
35 potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

- Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente la administración transdérmica se logrará usando un parche del tipo o bien de depósito o bien de membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se administra de manera
40 continua desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable a agente activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

- 45 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. Se prefiere también incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada
50 base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

- 55 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en el logro de las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que van a usarse probablemente en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo,

oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

- 5 Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen gotas oculares en las que los principios activos se disuelven o suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.

- 10 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando cualquier otro agente de suspensión y agente humectante o de dispersión adecuado. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

- 20 La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos.
- 25 Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Para administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo aerosol de polvo seco.

- Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.
- 30

- Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y pastillas con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y de perfume.
- 35

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando se administren los compuestos de la presente invención según la presente invención.

Lista de secuencias

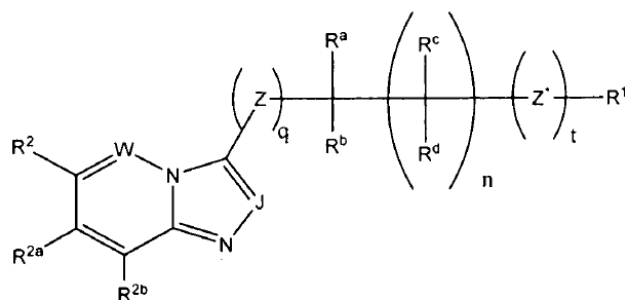
- <110> AMGEN INC.
- 40 Albrecht, Brian K.
Bauer, David
Bellon, Steven
Bode, Christiane M.
Booker, Shon
- 45 Boezio, Alessandro A.
Choquette, Deborah
Harmange, Jean-Christophe
Hirai, Satoko
Hungate, Randall W.
- 50 Kim, Tae-Seong
Lewis, Richard
Liu, Longbin
Lohman, Julia
Norman, Mark H.
- 55 Potashman, Michele
Siegmund, Aaron C.
Springer, Stephanie
Stec, Markian

Xi, Ning
Yang, Kevin

5 <120> DERIVADOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS Y MÉTODOS DE USO
<130> A-1151-WO-PCT
<140> POR ASIGNAR
10 <141> 13-07-2007
<150> Document US 60/830.882
<151> 14-07-2006
<160> 2
15 <170> PatentIn versión 3.4
<210> 1
<211> 39
20 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 1
25 attgacggat ccatgctaaa tccagagctg gtccaggca 39
<210> 2
<211> 37
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
30 <400> 2
acaacagaat tcaatacgga gcgacacatt ttacgtt 37

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



I

un enantiómero, un diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que

5 J es N;

W es CR^{2b};

Z es -O- o -NR⁵-;

Z* es -O-, -S(O)_v-, o -NR⁵-;

R^{2a} es -H, R^{2b} es -H o halo;

10 R^a, R^b, R^c y R^d son cada uno independientemente H, halo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -NR⁵R^{5a}, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴; -C(=O)NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -S(O)_vR⁴, -S(O)₂NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)SO₂R⁴ cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R¹⁰ según permita la valencia;

15 o R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalquenoilo de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ según permita la valencia;

20 o R^c y R^d junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalquenoilo de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ según permita la valencia;

o R^a y/o R^b pueden combinarse con cualquier R^c o R^d para formar un anillo de heterociclo o anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros parcial o completamente saturado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ según permita la valencia;

o R^c y R^d unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un grupo carbonilo;

25 R¹ es fenilo, naftilo, isoquinolinilo, quinolinilo, naftiridinilo, fupiridinilo, quinazolina, quinoxalina cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R¹⁰ según permita la valencia,

30 R² es fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, piridinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolinonilo, isoindolinilo, isoindolinonilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihydroquinolinonilo, dihydroisoquinolinonilo, quinoxalinilo, tetrahydroquinoxalinilo, benzomorpholinilo, dihydrobenzodioxinilo, imidazopiridinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, triazolopiridinilo, triazolopirimidinilo, triazolopiridazinilo, imidazopirimidinilo, imidazopiridazinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopiridazinilo, cinnolinilo, tienopirrolilo, tetrahidrotienopirrolilo, dihidrotienopirrolonilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopiridazinilo, fupiridinilo, fupirimidinilo, fupirazidinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo o benzoisotiazolilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con un grupo R¹⁰ según permita la valencia,

40 R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilalquilo,

cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente según permita la valencia con un grupo R^{10} ;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente en cada aparición de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido según permita la valencia con un R^{10} ;

o R^5 y R^{5a} pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} ;

R^{10} en cada aparición es independientemente, halo, ciano, oxo, alquilo, haloalquilo o $-(\text{alquileo})_m\text{OR}^4$,

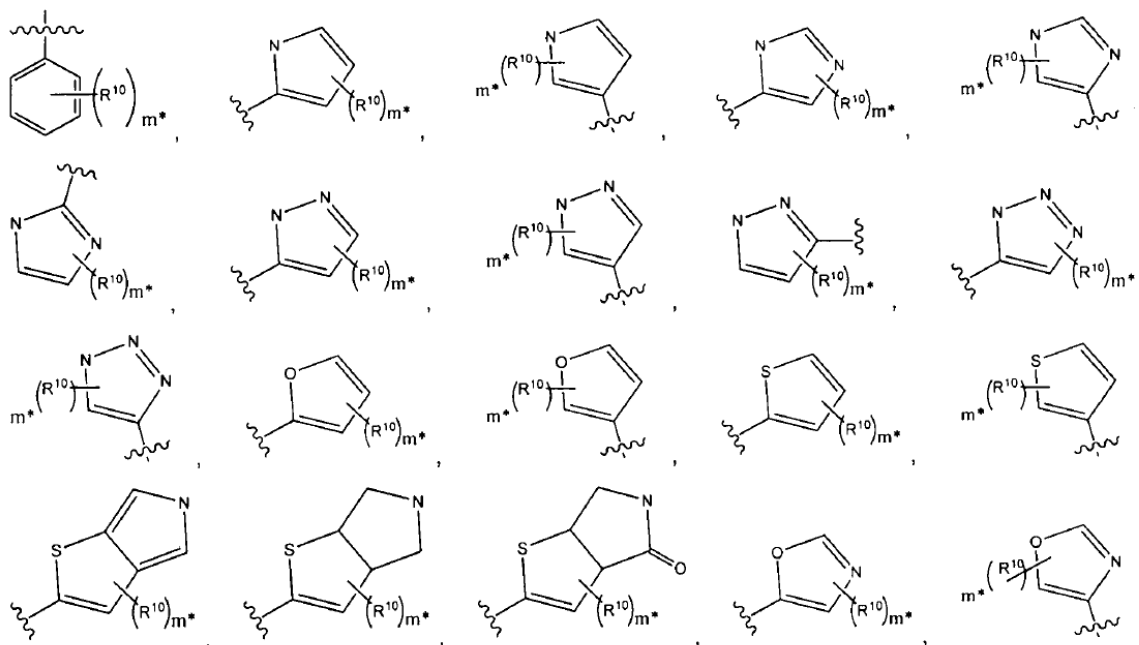
m es 0 ó 1;

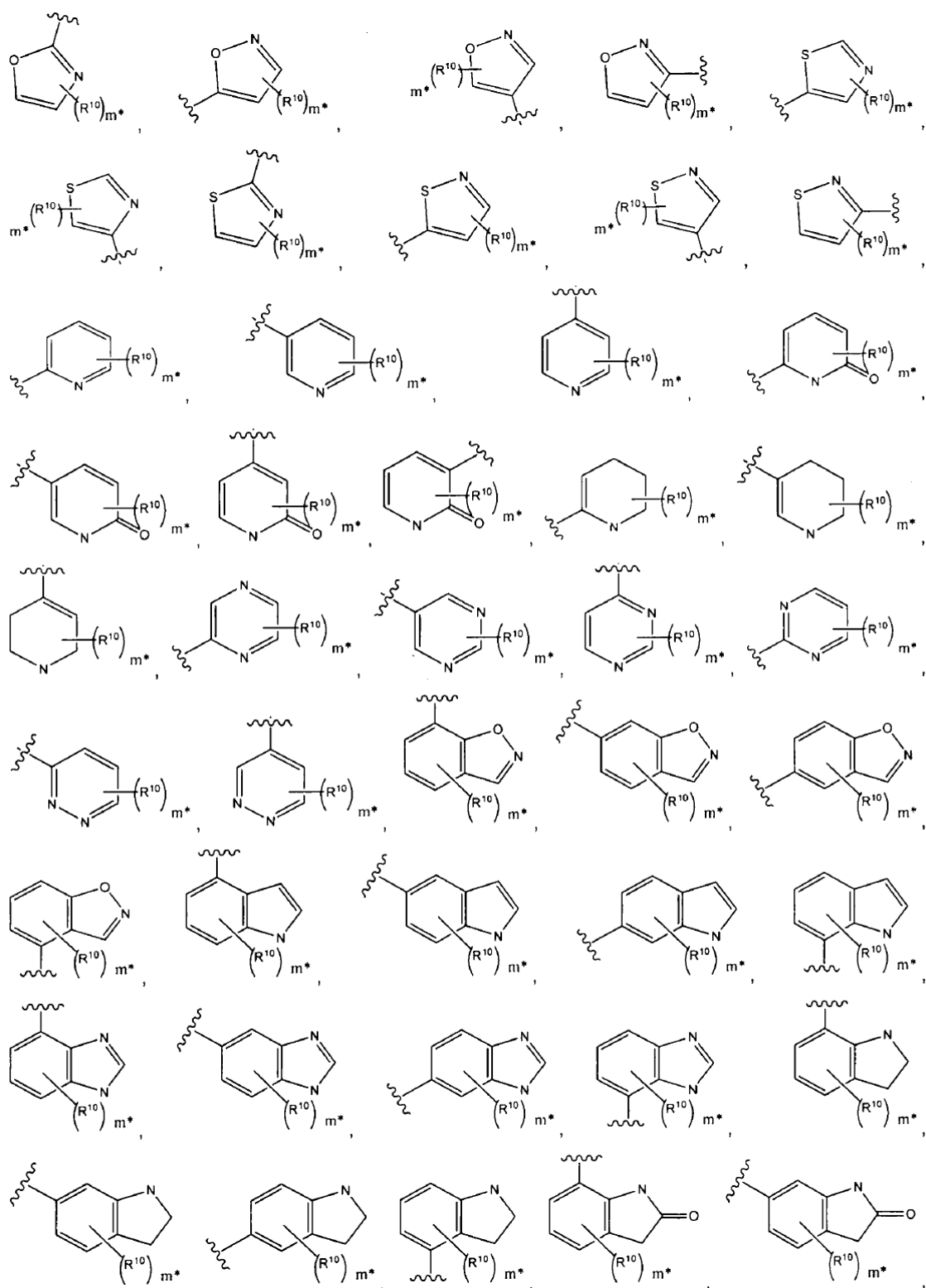
n es 0, 1 ó 2;

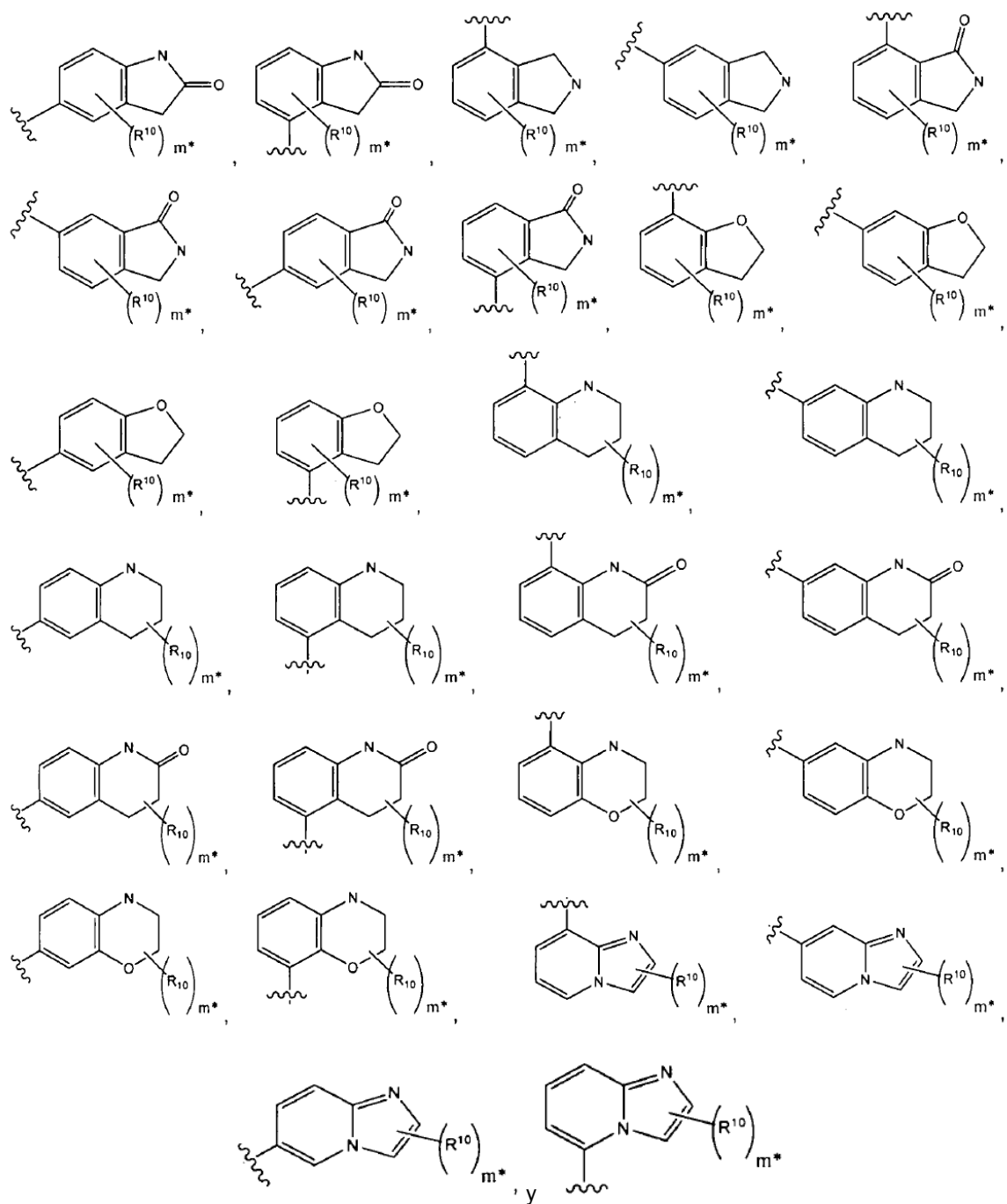
q y t son cada uno independientemente 0 ó 1;

v es 0, 1 ó 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 se selecciona de

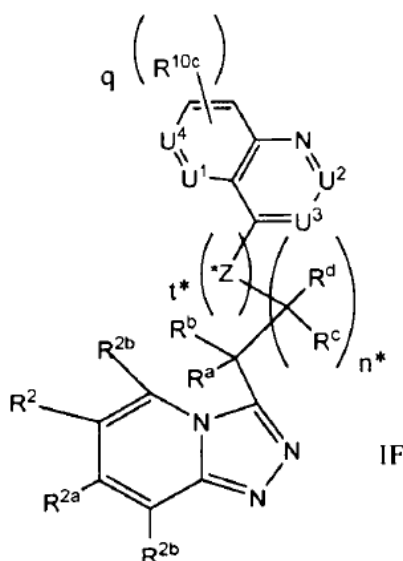






en los que m^* es 0 ó 1, según permita la valencia.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en la que los grupos R^1 o bien no están sustituidos o bien están sustituidos independientemente según permita la valencia con uno o más halo, ciano, oxo, alquilo, haloalquilo o $-(\text{alquileo})_m\text{-OR}^4$.
4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula IF



enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo

en la que

q es 0, 1, 2 ó 3;

5 n* es 0, 1 ó 2;

t* es 0 ó 1

U¹, U², U³ y U⁴ son cada uno independientemente C o N;

Z* es -O -, -S(O)_v o -NH;

10 R^a, R^b, R^c y R^d son cada uno independientemente H, halo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -NR⁵R^{5a}, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -S(O)_vR⁴, -S(O)₂NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)SO₂R⁴ cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos R¹⁰ según permita la valencia;

15 o R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalquenoilo de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ según permita la valencia;

o R^c y R^d junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalquenoilo de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ según permita la valencia;

20 o R^a y/o R^b pueden combinarse con cualquier R^c o R^d para formar un anillo de heterociclo o anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros parcial o completamente saturado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁰ según permita la valencia;

o R^c y R^d unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un grupo carbonilo;

R² es tal como se define en la reivindicación 1;

25 R^{2a} es H y R^{2b} es H o halo;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente según permita la valencia con un grupo R¹⁰;

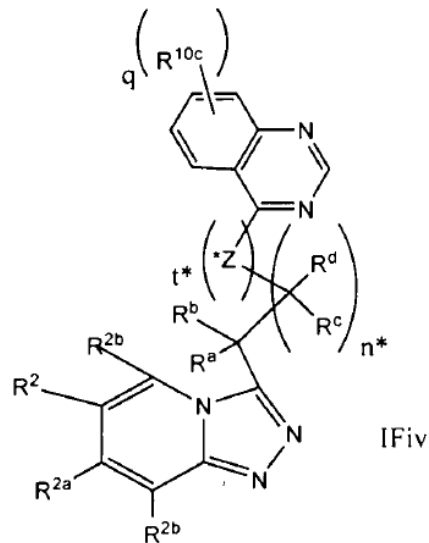
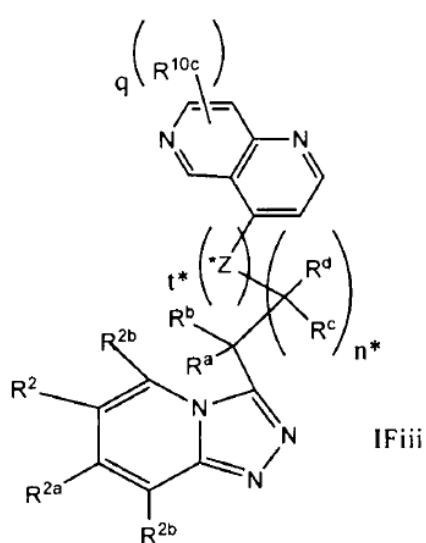
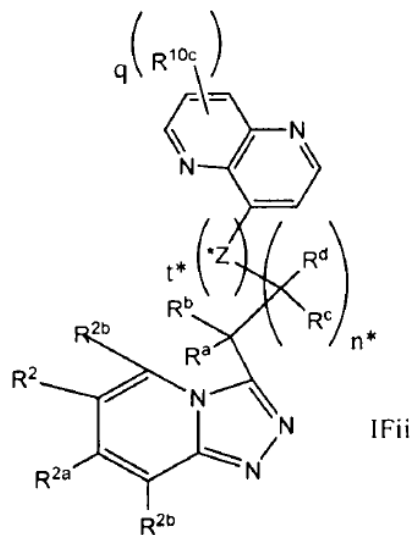
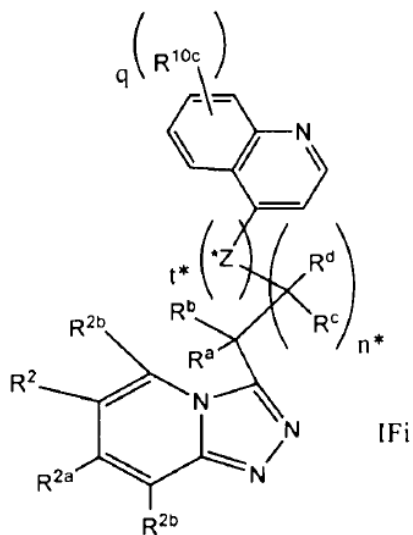
30 R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente en cada aparición de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido según permita la valencia con un R¹⁰;

o R^5 y R^{5a} pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo opcionalmente sustituido con un R^{10} ;

R^{10} y R^{10c} en cada aparición son independientemente, halo, ciano, oxo, alquilo, haloalquilo o $-(alquileo)_m-OR^4$,

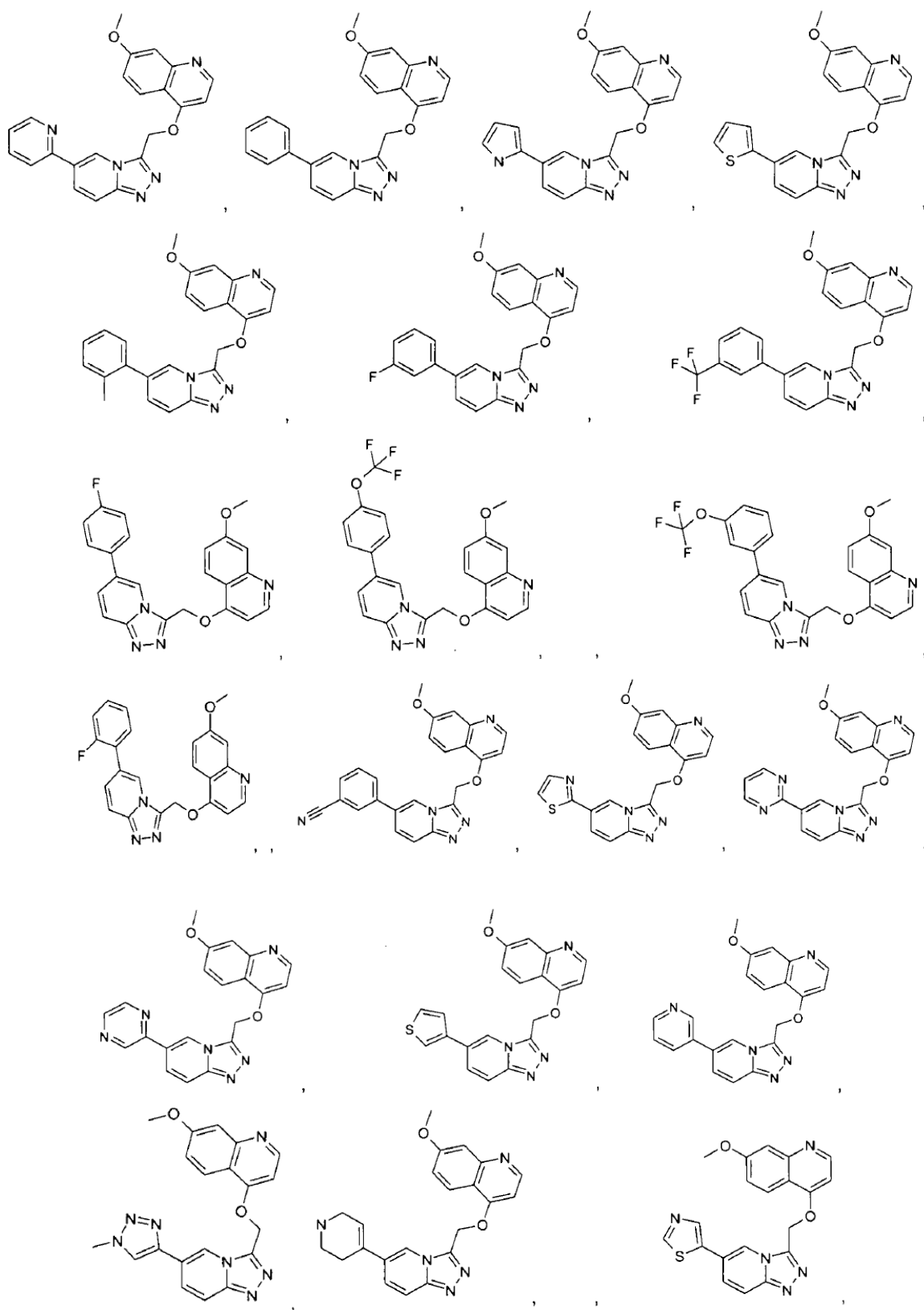
v es 0, 1 ó 2.

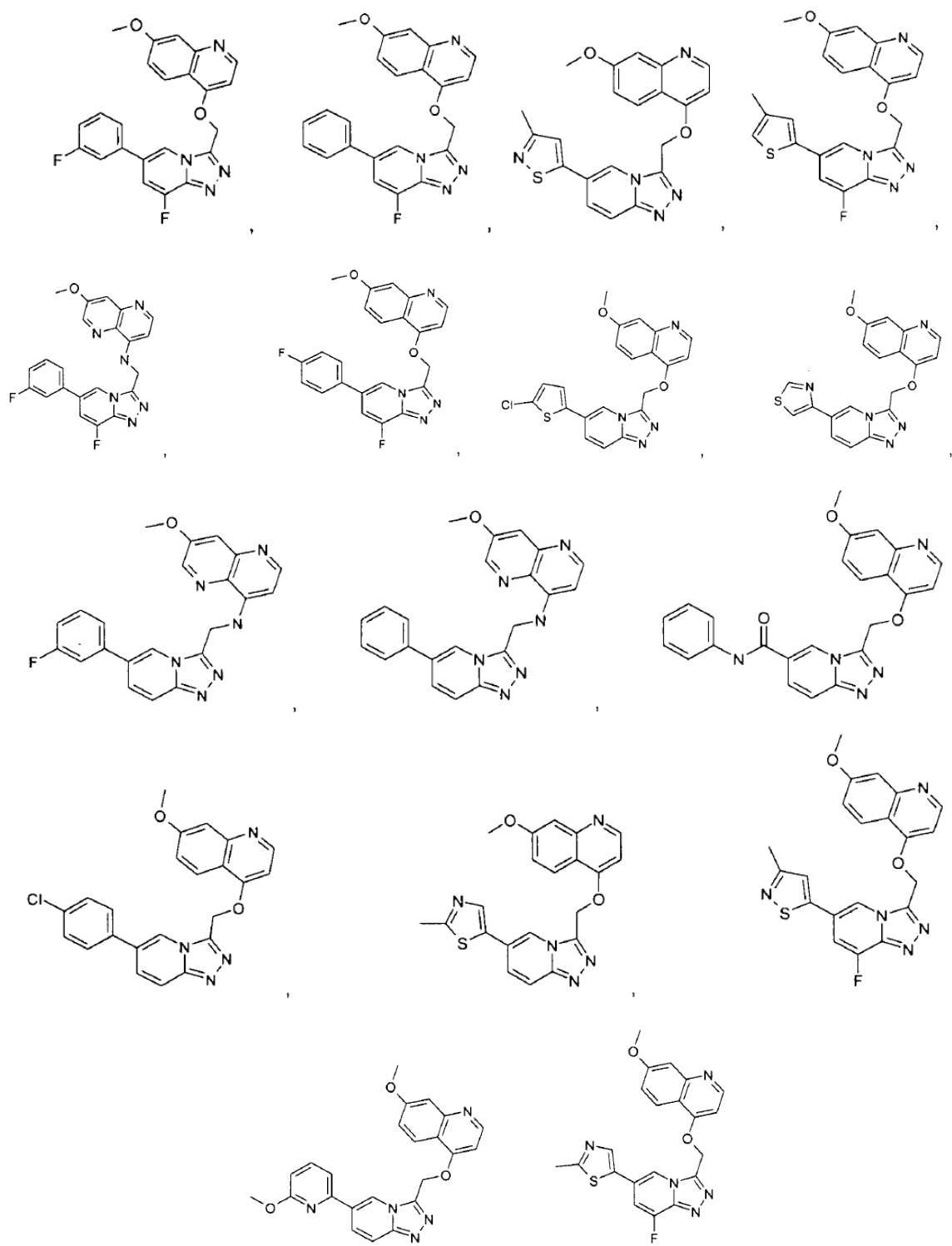
- 5 5. Compuesto según la reivindicación 4, que tiene la fórmula IFi, IFii, IFiii o IFiv

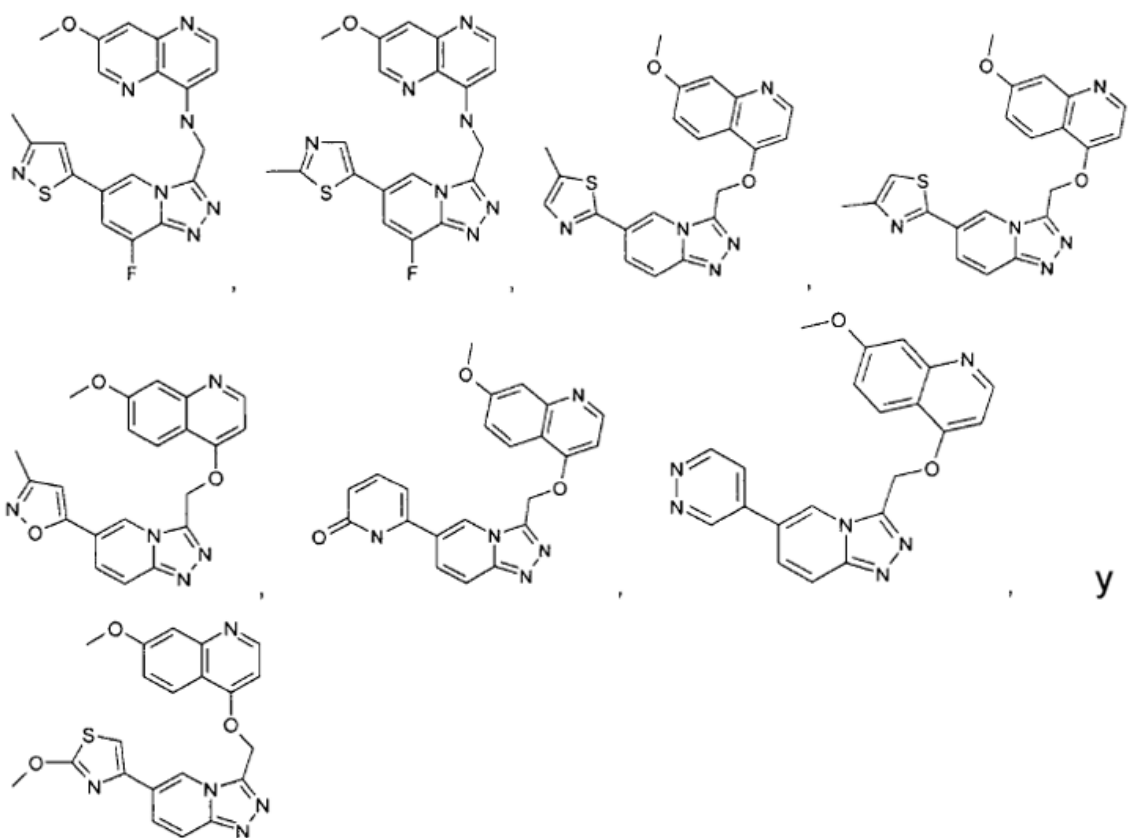


enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^{10c} en cada aparición está independientemente ausente, es halo, ciano, oxo, alquilo, haloalquilo o $-(alquileo)_m-OR^4$.
- 10 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que n^* es 0 ó 1, y t^* es 1.
8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que n^* es 1 y t^* es 0.
9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de



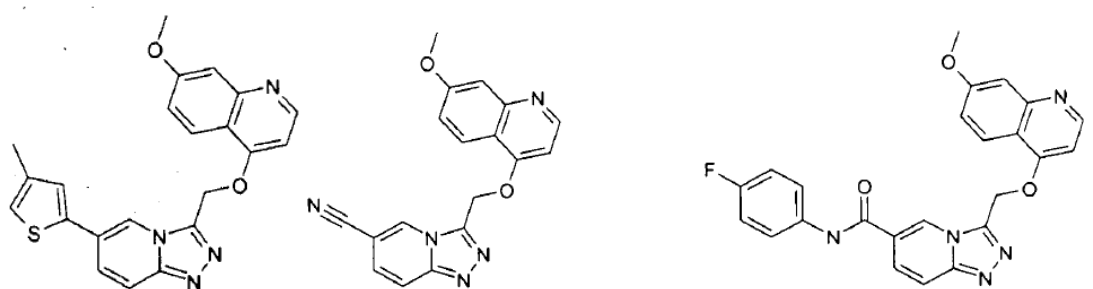


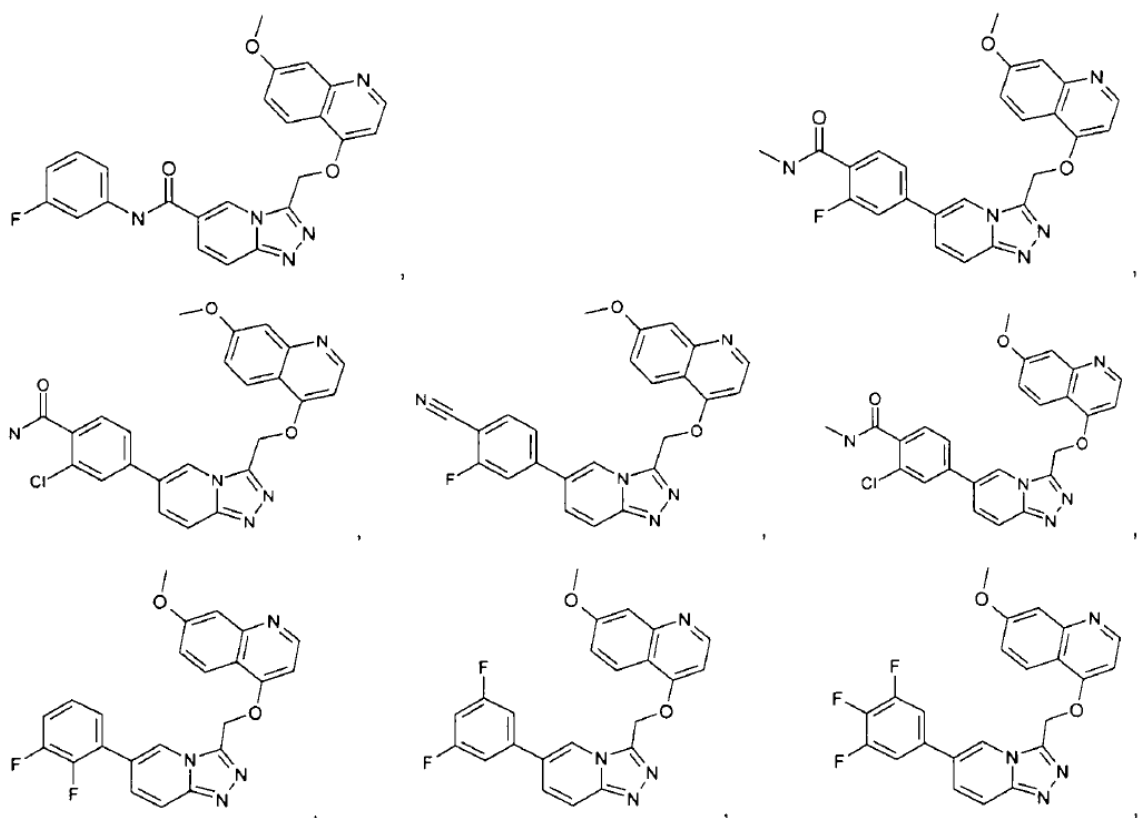


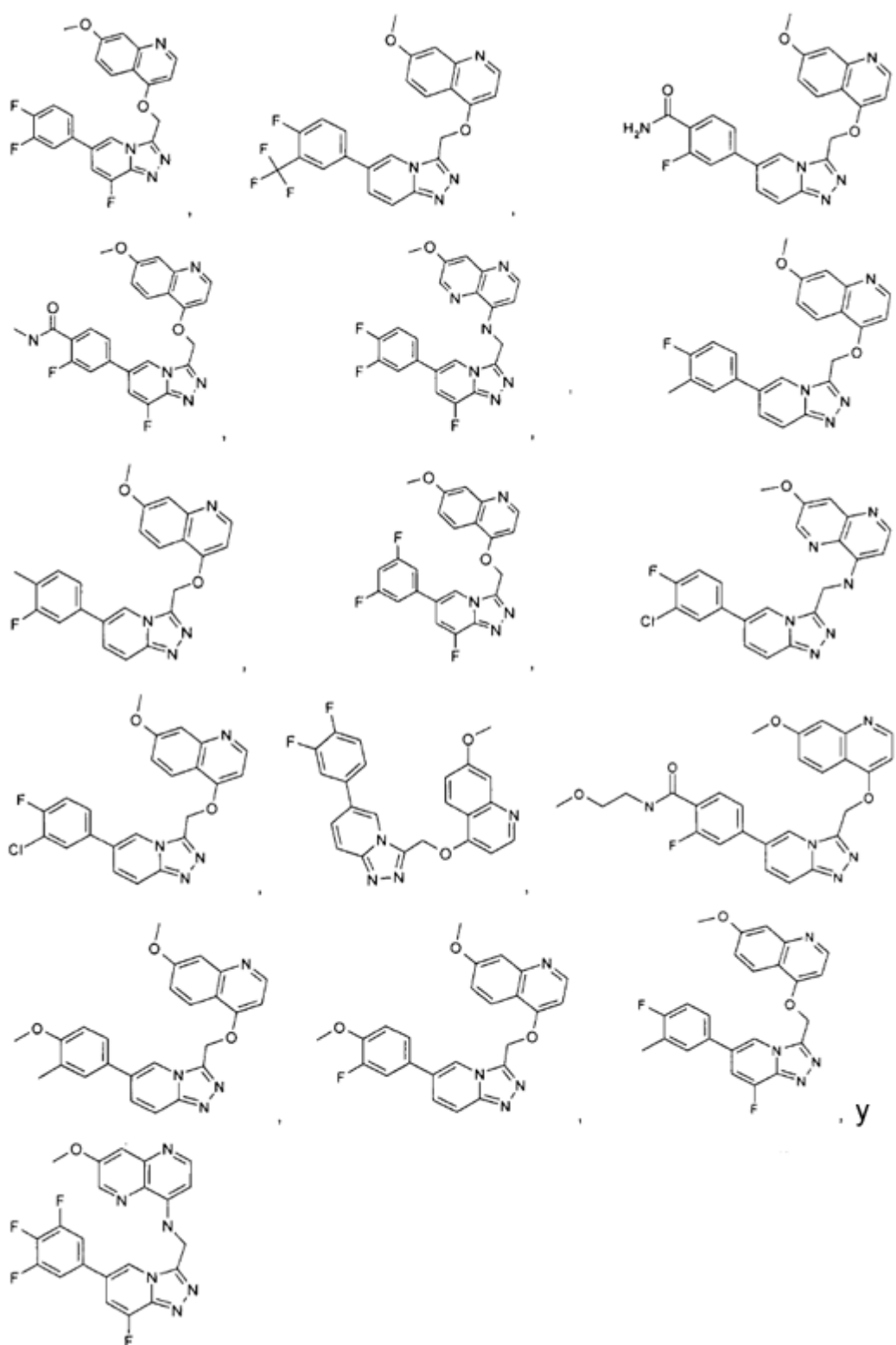
y

o sales de los mismos.

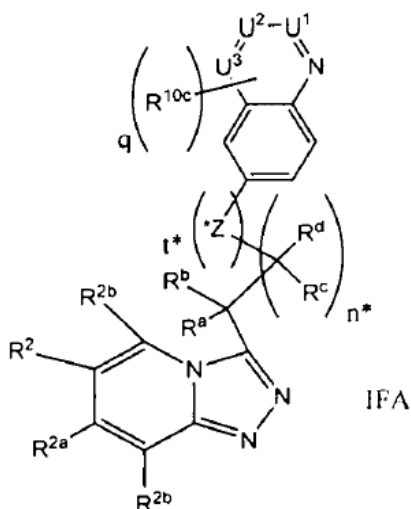
10. Compuesto seleccionado de







11. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula IFA



enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo,

en la que

q es 0, 1, 2 ó 3;

5 n* es 0, 1 ó 2;

t* es 0 ó 1

U¹, U², U³ y U⁴ son cada uno independientemente C o N;

Z* es -O-, -S(O)_v o -NH;

10 R^a, R^b, R^c y R^d son cada uno independientemente H, halo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -NR⁵R^{5a}, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴; -C(=O)NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -S(O)_vR⁴, -S(O)₂NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)SO₂R⁴ cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente con un grupo R¹⁰ según permita la valencia;

15 o R^a y R^b junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalquenoilo de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un grupo R¹⁰ según permita la valencia;

o R^c y R^d junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden combinarse para formar un cicloalquilo de 3-10 miembros, un anillo de cicloalquenoilo de 3-10 miembros o un anillo de heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un grupo R¹⁰ según permita la valencia;

20 o R^a y/o R^b pueden combinarse con cualquier R^c o R^d para formar un anillo de heterociclo o anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros parcial o completamente saturado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un grupo R¹⁰ según permita la valencia;

o R^c y R^d unidos al mismo átomo de carbono pueden combinarse para formar un grupo carbonilo;

R² es tal como se define en la reivindicación 1;

25 R^{2a} es H y R^{2b} es H o halo;

R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido independientemente según permita la valencia con un grupo R¹⁰;

30 R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente en cada aparición de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido según permita la valencia con un R¹⁰;

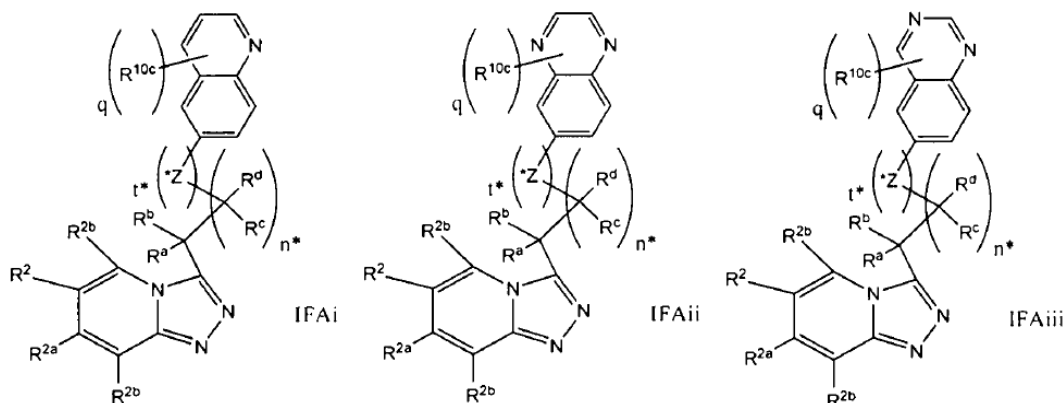
o R⁵ y R^{5a} pueden combinarse para formar un anillo de heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más

$R^{10}.$

R¹⁰ y R^{10c} en cada aparición son independientemente, halo, ciano, oxo, alquilo, haloalquilo o -(alquilenom)-OR⁴.

v es 0, 1 ó 2.

- 5 12. Compuesto según la reivindicación 11, que tiene la fórmula IFAi, IFAii o IFAiii



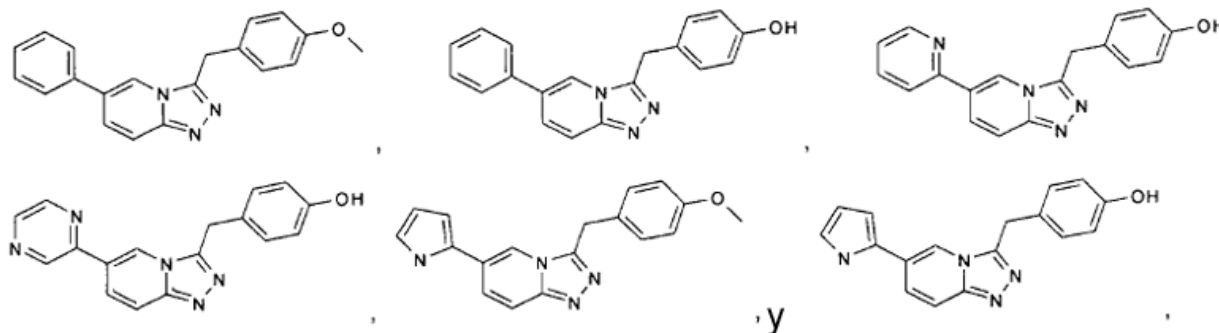
enantiómeros, diastereómeros y sales del mismo.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R^{10c} en cada aparición es independientemente halo, ciano, oxo, alquilo, haloalquilo o $-(\text{alquileo})_m\text{-OR}^4$.

- 10 14. Compuesto según la reivindicación 12, en el que n^* es 0 ó 1, y t^* es 1.

15. Compuesto según la reivindicación 11, en el que n^* es 1 y t^* es 0.

16. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de



y sales de los mismos.

- 15 17. Composición farmacéutica que comprende compuesto según la reivindicación 1 junto con un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.

18. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar cáncer.

19. Uso según la reivindicación 18, en el que dicho compuesto va a administrarse en combinación con al menos un compuesto seleccionado de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y agentes misceláneos.

20. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para reducir el tamaño del tumor en un sujeto.

21. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por HGF.

- 25 22. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para reducir la

metástasis en un tumor.

23. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de cáncer, reducción del tamaño del tumor, tratamiento de trastornos mediados por HGF o reducción de la metástasis en un tumor.