



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 525**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/50** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01) **C07D 513/04** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00978215 .2**

96 Fecha de presentación : **26.09.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1228063**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.08.2002**

54 Título: **Piridinas y piridazinas sustituidas con actividad inhibidora de la angiogénesis.**

30 Prioridad: **28.09.1999 US 407600**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2009

73 Titular/es: **BAYER CORPORATION**
100 Bayer Road
Pittsburgh, Pennsylvania 15205-9741, US

72 Inventor/es: **Dumas, Jacques, P.;**
Joe, Teddy, Kite;
Kluender, Harold, C., E.;
Lee, Wendy;
Nagarathnam, Dhanapalan;
Sibley, Robert, N.;
Su, Ning;
Boyer, Stephen, James y
Dixon, Julie, A.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Piridinas y piridazinas sustituidas con actividad inhibidora de la angiogénesis.

5 **Campo**

La presente solicitud se refiere a productos farmacéuticos heterocíclicos de molécula pequeña y más particularmente a piridinas y piridazinas sustituidas que tienen actividad inhibidora de la angiogénesis.

10 **Antecedentes**

La vasculogénesis implica la formación *de novo* de vasos sanguíneos a partir de precursores celulares endoteliales o angioblastos. Las primeras estructuras vasculares en el embrión se forman por vasculogénesis. La angiogénesis implica el desarrollo de capilares a partir de vasos sanguíneos existentes y es el mecanismo principal por el que los órganos, tales como el cerebro y el riñón, se vascularizan. Aunque la vasculogénesis se limita al desarrollo embrionario, la angiogénesis puede producirse en el adulto, por ejemplo durante el embarazo, el ciclo menstrual o la cicatrización de heridas.

Un regulador principal de la angiogénesis y la vasculogénesis tanto en el desarrollo embrionario como en algunas enfermedades dependientes de la angiogénesis es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF; también denominado factor de permeabilidad vascular, VPF). El VEGF representa una familia de isoformas mitógenas resultantes del empalme de ARNm alternativo y que existe en formas homodiméricas. El receptor KDR de VEGF es muy específico para células endoteliales vasculares (para revisiones, véase: Farrara y col. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; Neufeld y col. *FASEB J.* 1999, 13, 9).

La expresión de VEGF se induce por hipoxia (Shweiki y col. *Nature* 1992, 359, 843), así como por una diversidad de citoquinas y factores de crecimiento, tales como interleuquina-1, interleuquina-6, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento transformante α y β .

Hasta la fecha, se ha indicado que VEGF y los miembros de la familia de VEGF se unen a una o más de tres tirosina quinasas receptoras de transmembrana (Mustonen y col. *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895), receptor 1 de VEGF (también conocido como flt-1 (tirosina quinasa 1 tipo fins)); VEGFR-2 (también conocido como dominio de inserción de la quinasa que contiene receptor (KDR), el análogo murino de KDR que se conoce como quinasa hepática fetal 1 (flt-1)); y VEGFR-3 (también conocido como flt-4). Se ha demostrado que KDR y flt-1 tienen diferentes propiedades de transducción de señales (Waltenberger y col. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988); Park y col. *Oncogene* 1995, 10, 135). Por lo tanto, KDR experimenta una fuerte fosforilación de tirosina dependiente de ligando en células intactas, mientras que flt-1 muestra una respuesta más débil. Por lo tanto, la unión a KDR es un requerimiento crítico para la inducción del espectro completo de respuestas biológicas mediadas por VEGF.

In vivo, VEGF juega un papel central en la vasculogénesis e induce la angiogénesis y la permeabilización de los vasos sanguíneos. La expresión desregulada de VEGF contribuye al desarrollo de varias enfermedades que se caracterizan por procesos de angiogénesis y/o hiperpermeabilidad anormales. La regulación de la cascada de transducción de señales mediada por VEGF proporcionará por lo tanto un modo útil para controlar los procesos de angiogénesis y/o hiperpermeabilidad anormales.

La angiogénesis se considera como un prerequisite absoluto para el crecimiento de tumores de más de aproximadamente 1-2 mm. El oxígeno y los nutrientes pueden suministrarse a las células en tumores más pequeños que ese límite a través de difusión. Sin embargo, todo tumor depende de la angiogénesis para continuar su crecimiento después de que alcance cierto tamaño. Las células tumorígenas dentro de regiones hipóxicas de tumores responden por estimulación de la producción de VEGF, que dispara la activación de células endoteliales quiescentes para estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos. (Shweiki y col. *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 1995, 92, 768). Además, la producción de VEGF en regiones tumorales en las que no existe angiogénesis puede transcurrir a través de la ruta de transducción de señales ras (Grugel y col. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 25915; Rak y col. *Cancer Res.* 1995, 55, 4575). Los estudios de hibridación *in situ* han demostrado que el ARNm de VEGF se regula positivamente fuertemente en una gran diversidad de tumores humanos, que incluyen carcinomas pulmonar (Mattern y col. *Br. J. Cancer* 1996, 73, 931), tiroideo (Viglietto y col. *Oncogene* 1995, 11, 1569), mamario (Brown y col. *Human Pathol.* 1995, 26, 86), del tracto gastrointestinal (Brown y col. *Cancer Res.* 1993, 53, 4727; Suzuki y col. *Cancer Res.* 1996, 56, 3004), de riñón y vejiga (Brown y col. *Am. J. Pathol.* 1993, 143I, 1255), de ovario (Olson y col. *Cancer Res.* 1994, 54, 1255) y del cuello del útero (Guidi y col. *J. Nat'l Cancer Inst.* 1995, 87, 12137), así como angiosarcoma (Hashimoto y col. *Lab. Invest.* 1995, 73, 859) y varios tumores intracraneales (Plate y col. *Nature* 1992, 359, 845; Phillips y col. *Int. J. Oncol.* 1993, 2, 913; Berkman y col. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 153). Se ha demostrado que la neutralización de anticuerpos monoclonales para KDR es eficaz en el bloqueo de la angiogénesis tumoral (Kim y col. *Nature* 1993, 362, 841; Rockwell y col. *Mol. Cell. Differ.* 1995, 3, 315).

La sobreexpresión de VEGF, por ejemplo en condiciones de hipoxia extrema, puede conducir a angiogénesis intraocular, dando como resultado la hiperproliferación de vasos sanguíneos, conduciendo finalmente a ceguera. Dicha cascada de eventos se ha observado para varias retinopatías, que incluyen retinopatía diabética, oclusión de la vena retinal isquémica, retinopatía del prematuro (Aiello y col. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer y col. *Lab. Invest.*

1995, 72, 638) y degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase Lopez y col. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855).

En la artritis reumatoide (AR), el crecimiento hacia dentro de tejido de granulación vascular puede medirse por la producción de factores angiogénicos. Los niveles de VEGF inmunorreactivo son elevados en el fluido sinovial de pacientes con AR, mientras que los niveles de VEGF son bajos en el fluido sinovial de pacientes con otras formas de artritis o con enfermedad articular degenerativa (Koch y col. J. Immunol. 1994, 152, 4149). Se ha demostrado que el inhibidor de la angiogénesis AGM-170 evita la neovascularización de la articulación en el modelo de artritis de colágeno de rata (Peacock y col. J. Exper. Med. 1992, 175, 1135).

También se ha mostrado la expresión aumentada de VEGF en piel psoriática, así como en trastornos bullosos asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, tales como penfigoide buloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme (Brown y col. J. Invest. Dermatol. 1995, 104, 744).

Como la inhibición de la transducción de señales de KDR conduce a la inhibición de la angiogénesis y la permeabilización mediada por VEGF, los inhibidores de KDR serán útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por procesos de angiogénesis y/o hiperpermeabilidad anormales, que incluyen las enfermedades indicadas anteriormente.

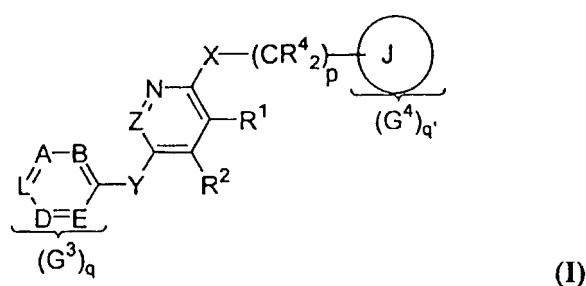
Los ejemplos de ftalazinas y otras piridazinas condensadas que son similares en estructura a las de la presente solicitud se describen en las siguientes patentes o solicitudes de patente: WO 9835958 (Novartis), US 5.849.741, US 3.753.988, US 3.478.028 y JP 03106875. Otras referencias bibliográficas a ftalazinas son El-Feky, S.A., Bayoumy, B.E., y Abd El-Sami, Z.K., Egypt. J. Chem. (1991), Volume Date 1990, 33(2), 189-197; Duhault, J., Gonnard, P. y Fenard, S., Bull. Soc. Chim. Biol., (1967), 49 (2), 177-190; y Holava, H.M. y Jr, Partyka, R.A., J. Med. Chem., (1969), 12, 555-556. Los compuestos de la presente invención se distinguen de los descritos en cada una de las referencias anteriores y sólo la publicación de Novartis describe tales compuestos como inhibidores de la angiogénesis.

Como se ha explicado anteriormente, los compuestos que inhiben la angiogénesis tienen aplicabilidad en el tratamiento de una diversidad de afecciones médicas y por lo tanto son deseables. Tales materiales son el objeto de la presente invención.

Sumario

En su aspecto más amplio, la presente invención se refiere a la suma de tres conjuntos de compuestos químicos, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos, cubriendo cada conjunto a los otros en lo que se refiere a su alcance. La fórmula estructural generalizada para los compuestos de cada uno de los tres conjuntos de compuestos es la misma, pero debe apreciarse que las definiciones de los diversos conjuntos que comprenden la estructura general en cada grupo difieren en cierta medida. Por lo tanto, los conjuntos definidos de compuestos químicos difieren entre sí, pero coinciden en sus alcances.

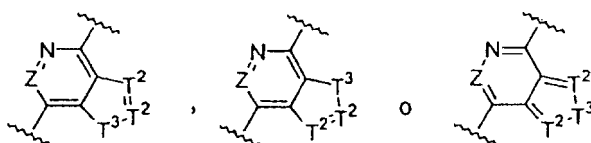
El primer conjunto de compuestos tiene la fórmula estructural generalizada



en la que

R^1 y R^2 :

forman juntos un enlace que contiene dos restos T^2 y un resto T^3 , donde dicho enlace, junto con el anillo al que está unido, forma un grupo bicíclico de estructura



en la que

cada T^2 representa independientemente N, CH o CG^1 ;

5 T^3 representa S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ o NR^3 .

En las subestructuras anteriores, G^1 es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo constituido por $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alqueno inferior; cicloalqueno inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcocixarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenil-alcocixarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxilo; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcocixarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenil-alcocixarbonilo inferior; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonio inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; amidino; guanidino; sulfo; $-B(OH)_2$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo saturado opcionalmente sustituido; heterocicliclilalquilo saturado opcionalmente sustituido; heterocicliclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; heterocicliclilalquilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; $-OCO_2R^3$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; y $-NR^3CON(R^6)_2$.

25 El grupo R^3 es H o alquilo inferior. R^6 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H; alquilo; cicloalquilo; arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo inferior opcionalmente sustituido, alquil inferior- $N(R^3)_2$ y alquil inferior-OH.

30 En la fórmula estructural generalizada (I), R^4 es H, halógeno o alquilo inferior. El subíndice p es 0, 1 ó 2; y X se selecciona entre el grupo constituido por O, S y NR^3 .

35 El resto de unión Y se selecciona entre el grupo constituido por alquilo inferior; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-$; $-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-CH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2$; $-(CR^4)_n-S(O)_p$ (heteroarilo de 5 miembros)- $(CR^4)_s-$; y $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$. En los dos últimos grupos de unión Y, cada uno de n y s es independientemente 0 o un número entero de 1-2. El sustituyente G^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-CN$, $-CO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$ y $-CH_2N(R^6)_2$.

40 Z representa CR^4 o N.

Con respecto al anillo que contiene A, B, D, E y L, el número de sustituyentes G^3 posibles sobre el anillo se indica mediante el subíndice q, que es 1 ó 2.

45 Los restos sustituyentes G^3 son restos monovalentes o bivalentes seleccionados entre el grupo constituido por: alquilo inferior; $-NR^3COR^6$; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcocixarbonilo inferior; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterocicliclilo saturado opcionalmente sustituido; heterocicliclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; y un enlace bivalente de estructura $T^2=T^2-T^3$. En este enlace bivalente, cada T^2 representa independientemente N, CH o CG^3 ; y T^3 representa S, O, CR^4G^3 , $C(R^4)_2$ o NR^3 . G^3 representa cualquiera de los restos G^3 definidos anteriormente que son monovalentes; y el extremo T^2 del enlace se une a L, y T^3 es un enlace a D, formando de esta manera un anillo condensado de 5 miembros.

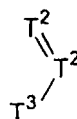
55 En el anillo mostrado a la izquierda en la fórmula estructural generalizada (I), A y D representan independientemente N o CH; B y E representan independientemente N o CH; y L representa N o CH; con las condiciones de que a) el número total de átomos de N en el anillo que contiene A, B, D, E y L sea 0, 1, 2 ó 3; b) cuando L representa CH y cualquier G^3 es un sustituyente monovalente, al menos uno de A y D sea un átomo de N; y c) cuando L representa CH y un G^3 es un enlace bivalente de estructura $T^2=T^2-T^3$, entonces A, B, D y E también sean CH.

60 J es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por arilo; piridilo; y cicloalquilo. El subíndice q' representa el número de sustituyentes G^4 sobre el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

65 Los sustituyentes G^4 posibles sobre el anillo J son restos monovalentes o bivalentes seleccionados entre el grupo constituido por $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alqueno inferior; cicloalqueno inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con

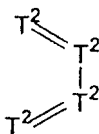
hidroxi; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxi; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior; -OR⁶; -SR⁶; -S(O)R⁶; -S(O)₂R⁶; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonio inferior halogenado; -OCOR⁶; -COR⁶; -CO₂R⁶; -CON(R⁶)₂; -CH₂OR³; -NO₂; -CN; amidino; guanidino; sulfo; -B(OH)₂; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; -OCO₂R³; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; -S(O)_p(heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; -S(O)_p(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); -CHO; -OCON(R⁶)₂; -NR³CO₂R⁶; -NR³CON(R⁶)₂; y enlaces bivalentes que forman anillos condensados unidos a y que conectan posiciones adyacentes del anillo J, donde dichos enlaces tienen las estructuras:

a)



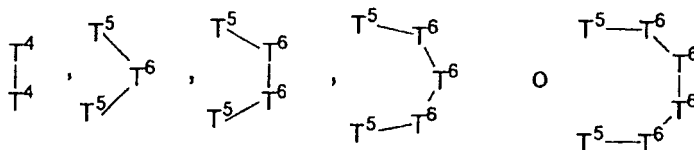
en la que cada T² representa independientemente N, CH o CG^{4'}; T³ representa S, O, CR⁴G^{4'}, C(R⁴)₂ o NR³; G^{4'} representa cualquiera de los restos G⁴ definidos anteriormente que son monovalentes; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T² y T³;

b)



en la que cada T² representa independientemente N, CH o CG^{4'}; G^{4'} representa cualquiera de los restos G⁴ definidos anteriormente que son monovalentes; con la condición de que un máximo de dos átomos de unión T² puedan ser N; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T²; y

c)



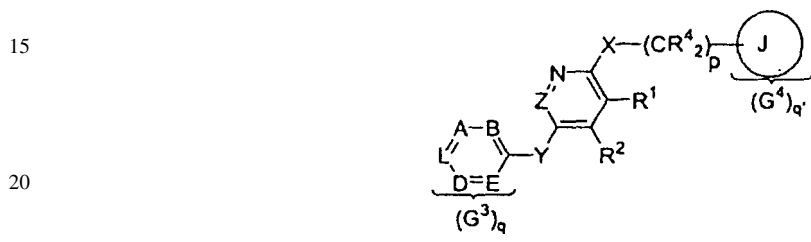
en la que cada T⁴, T⁵ y T⁶ representa independientemente O, S, CR⁴G^{4'}, C(R⁴)₂ o NR³; G^{4'} representa cualquiera de los restos G⁴ definidos anteriormente que son monovalentes; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T⁴ o T⁵; con las condiciones de que:

- cuando un T⁴ es O, S o NR³, el otro T⁴ sea CR⁴G^{4'} o C(R⁴)₂;
- un enlace que comprende los átomos T⁵ y T⁶ pueda contener un máximo de dos heteroátomos O, S o N; y
- en un enlace que comprende los átomos T⁵ y T⁶, cuando un grupo T⁵ y un grupo T⁶ son átomos de O, o dos grupos T⁶ son átomos de O, dichos átomos de O se separen por al menos un átomo de carbono.

Cuando G⁴ es un grupo alquilo situado sobre el anillo J adyacente al enlace -(CR⁴)_p-, y X es NR³ donde R³ es un sustituyente alquilo, entonces G⁴ y el sustituyente alquilo R³ sobre X pueden unirse para formar un enlace de estructura -(CH₂)_{p'}- en la que p' es 2, 3 ó 4, con la condición de que la suma de p y p' sea 2, 3 ó 4, dando como resultado la formación de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno.

Son condiciones adicionales: 1) en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando cada uno de dos grupos R^3 o R^6 es alquilo y se sitúa sobre el mismo átomo de N, puedan unirse mediante un enlace, un O, un S o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-7 átomos en el anillo; y 2) cuando un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, ese anillo pueda tener hasta 5 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por amino, amino sustituido con mono-alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo y ciano; y 3) cuando cualquier grupo alquilo está unido a O, S o N y tiene un sustituyente hidroxilo, entonces dicho sustituyente hidroxilo se separe mediante al menos dos átomos de carbono de O, S o N a los que el grupo alquilo está unido.

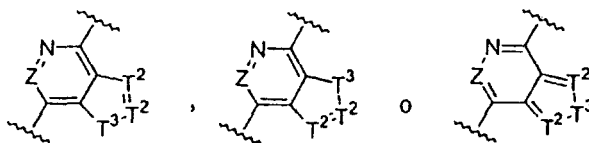
El segundo conjunto de compuestos tiene la fórmula estructural generalizada



en la que

R^1 y R^2 :

forman juntos un enlace que contiene dos restos T^2 y un resto T^3 , donde dicho enlace, tomado junto con el anillo al que está unido, forma un grupo bicíclico de estructura



en la que

cada T^2 representa independientemente N, CH o CG^1 ;

T^3 representa S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ o NR^3 .

G^1 es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo constituido por $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alqueno inferior; cicloalqueno inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcóxycarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenil-alcóxycarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxilo; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcóxycarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenil-alcóxycarbonilo inferior; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonio inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; amidino; guanidino; sulfo; $-B(OH)_2$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilalquilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; heterociclilalquilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; $-OCO_2R^3$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; y $-NR^3CON(R^6)_2$.

El grupo R^3 es H o alquilo inferior. R^6 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H; alquilo; cicloalquilo; arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo inferior opcionalmente sustituido; alquil inferior- $N(R^3)_2$ y alquil inferior-OH.

En la fórmula estructural generalizada (I), R^4 es H, halógeno o alquilo inferior; el subíndice p es 0, 1 ó 2; y X se selecciona entre el grupo constituido por O, S y NR^3 .

ES 2 320 525 T3

El resto de unión Y se selecciona entre el grupo constituido por alquileo inferior; $-\text{CH}_2-\text{O}-$; $-\text{CH}_2-\text{S}-$; $-\text{CH}_2-\text{NH}-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{NH}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2-$; $-\text{S}(\text{O})-$; $-\text{S}(\text{O})_2-$; $-\text{SCH}_2-$; $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$; $-(\text{CR}^4)_n-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo de 5 miembros)- $(\text{CR}^4)_s-$; y $-(\text{CR}^4)_n-\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4)_s-$. En los dos últimos grupos de unión Y, cada uno de n y s es independientemente 0 o un número entero de 1-2. El sustituyente G^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$.

Z representa N o CR^4 .

Con respecto al anillo que contiene A, B, D, E y L, el número de sustituyentes G^3 posibles sobre el anillo se indica mediante el subíndice q, que es 1 ó 2.

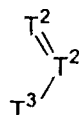
Los sustituyentes G^3 son restos monovalentes o bivalentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo inferior; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcocarbonilo inferior; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; $-\text{OCOR}^6$; $-\text{COR}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; y un enlace bivalente de estructura $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$. En este enlace bivalente, cada T^2 representa independientemente N, CH o $\text{CG}^{3'}$; y T^3 representa S, O, $\text{CR}^4\text{G}^{3'}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2$ o NR^3 . $\text{G}^{3'}$ representa cualquiera de los restos G^3 definidos anteriormente que son monovalentes; y el extremo T^2 está unido a L y T^3 está unido a D, formando de esta manera un anillo condensado de 5 miembros.

En el anillo mostrado a la izquierda en la fórmula estructural generalizada (I), A y D representan independientemente CH; B y E representan independientemente CH; y L es CH; con la condición de que el anillo de fenilo resultante tenga como sustituyente G^3 dicho enlace bivalente de estructura $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$.

J es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por arilo; piridilo; y cicloalquilo. El subíndice q' representa el número de sustituyentes G^4 sobre el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

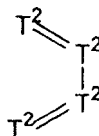
G^4 es un resto monovalente o bivalente seleccionado entre el grupo constituido por $-\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alqueno inferior; cicloalqueno inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcocarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenil-alcocarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxilo; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcocarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenil-alcocarbonilo inferior; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; alcoxi inferior halogenado; alquilo inferior halogenado; alquilsulfonio inferior halogenado; $-\text{OCOR}^6$; $-\text{COR}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; amidino; guanidino; sulfo; $-\text{B}(\text{OH})_2$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; $-\text{OCO}_2\text{R}^3$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-\text{CHO}$; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; y enlaces bivalentes que forman anillos condensados unidos a y que conectan posiciones adyacentes del anillo J, donde dichos enlaces tienen las estructuras:

a)



en la que cada T^2 representa independientemente N, CH o $\text{CG}^{4'}$; T^3 representa S, O, $\text{CR}^4\text{G}^{4'}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2$ o NR^3 ; $\text{G}^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^2 y T^3 ;

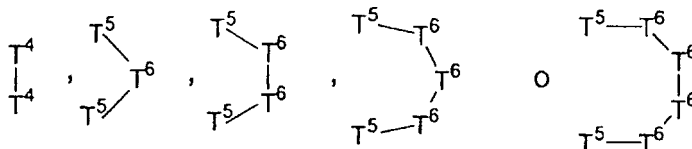
b)



ES 2 320 525 T3

en la que cada T^2 representa independientemente N, CH o $CG^{4'}$; $G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; con la condición de que un máximo de dos átomos de unión T^2 puedan ser N; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^2 ; y

c)



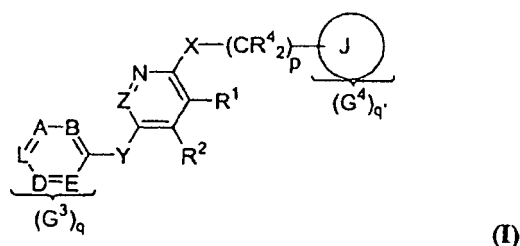
en la que cada T^4 , T^5 y T^6 representa independientemente O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ o NR^3 ; $G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^4 o T^5 ; con las condiciones de que:

- cuando un T^4 es O, S o NR^3 , el otro T^4 sea $CR^4G^{4'}$ o $C(R^4)_2$;
- un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 pueda contener un máximo de dos heteroátomos O, S o N; y
- en un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos T^6 son átomos de O, dichos átomos de O se separen por al menos un átomo de carbono.

Cuando G^4 es un grupo alquilo situado sobre el anillo J adyacente al enlace $-(CR^4)_p-$, y X es NR^3 donde R^3 es un sustituyente alquilo, entonces G^4 y el sustituyente alquilo R^3 sobre X pueden unirse para formar un enlace de estructura $-(CH_2)_{p'}$ en la que p' es 2, 3 ó 4, con la condición de que la suma de p y p' sea 2, 3 ó 4, dando como resultado la formación de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno.

Son condiciones adicionales: 1) en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando cada uno de dos grupos R^3 o R^6 es alquilo y se sitúa sobre el mismo átomo de N, puedan unirse mediante un enlace, un O, un S o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-7 átomos en el anillo; y 2) cuando un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, ese anillo pueda tener hasta 5 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por amino, amino sustituido con mono-alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo y ciano; y 3) cuando cualquier grupo alquilo está unido a O, S o N y tiene un sustituyente hidroxilo, entonces dicho sustituyente hidroxilo se separe mediante al menos dos átomos de carbono de O, S o N a los que el grupo alquilo está unido.

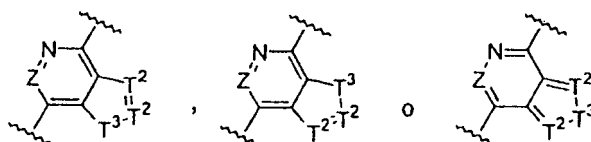
El tercer conjunto de compuestos tiene la fórmula estructural generalizada



en la que

R^1 y R^2 :

forman juntos un enlace que contiene dos restos T^2 y un resto T^3 , donde dicho enlace, tomado junto con el anillo al que está unido, forma un grupo bicíclico de estructura



en la que

cada T² representa independientemente N, CH o CG¹;

5 T³ representa S, O, CR⁴G¹, C(R⁴)₂ o NR³.

G¹ es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo constituido por -N(R⁶)₂; -NR³COR⁶; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alqueno inferior; cicloalqueno inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcocixarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenil-alcocixarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxilo; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcocixarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenil-alcocixarbonilo inferior; -OR⁶; -SR⁶; -S(O)R⁶; -S(O)₂R⁶; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonio inferior halogenado; -OCOR⁶; -COR⁶; -CO₂R⁶; -CON(R⁶)₂; -CH₂OR³; -NO₂; -CN; amidino; guanidino; sulfo; -B(OH)₂; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilalquilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; heterociclilalquilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; -OCO₂R³; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; -S(O)_p(heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; -S(O)_p(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); -CHO; -OCON(R⁶)₂; -NR³CO₂R⁶; y -NR³CON(R⁶)₂.

El grupo R³ es H o alquilo inferior. R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H; alquilo; cicloalquilo; arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo inferior opcionalmente sustituido; alquil inferior-N(R³)₂, y alquil inferior-OH. En la fórmula estructural generalizada (I), R⁴ es H, halógeno o alquilo inferior; el subíndice p es 0, 1 ó 2; y X se selecciona entre el grupo constituido por O, S y NR³.

El resto de unión Y se selecciona entre el grupo constituido por alquileo inferior; -CH₂-O-; -CH₂-S-; -CH₂-NH-; -O-; -S-; -NH-; -O-CH₂-; -S(O)-; -S(O)₂-; -SCH₂-; -S(O)CH₂-; -S(O)₂CH₂-; -CH₂S(O)-; -CH₂S(O)₂-; -(CR⁴)_n-S(O)_p (heteroarilo de 5 miembros)-(CR⁴)_s-; y -(CR⁴)_n-C(G²)(R⁴)-(CR⁴)_s-. En los dos últimos grupos de unión Y, cada uno de n y s es independientemente 0 o un número entero de 1-2. El sustituyente G² se selecciona entre el grupo constituido por -CN, -CO₂R³, -CON(R⁶)₂ y -CH₂N(R⁶)₂.

35 Z representa CR⁴.

Con respecto al anillo que contiene A, B, D, E y L, el número de sustituyentes G³ posibles sobre el anillo se indica mediante el subíndice q, que es 1 ó 2.

Los sustituyentes G³ son restos monovalentes o bivalentes seleccionados entre el grupo constituido por -NR³COR⁶; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcocixarbonilo inferior; -OR⁶; -SR⁶; -S(O)R⁶; -S(O)₂R⁶; -OCOR⁶; -COR⁶; -CO₂R⁶; -CH₂OR³; -CON(R⁶)₂; -S(O)₂N(R⁶)₂; -NO₂; -CN; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; -S(O)_p (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; -S(O)_p(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); -OCON(R⁶)₂; -NR³CO₂R⁶; -NR³CON(R⁶)₂; y un enlace bivalente de estructura T²=T²-T³. En este enlace bivalente, cada T² representa independientemente N, CH o CG³; y T³ representa S, O, CR⁴G³, C(R⁴)₂ o NR³. G³ representa cualquiera de los restos G³ definidos anteriormente que son monovalentes; y el extremo T² está unido a L y T³ está unido a D, formando de esta manera un anillo condensado de 5 miembros.

En el anillo mostrado a la izquierda en la fórmula estructural generalizada (I), A y D representan independientemente N o CH; B y E representan independientemente N o CH; y L representa N o CH; con las condiciones de que a) el número total de átomos de N en el anillo que contiene A, B, D, E y L sea 0, 1, 2 ó 3; y b) cuando L representa CH y cualquier G³ es un sustituyente monovalente, al menos uno de A y D sea un átomo de N; y c) cuando L representa CH y un G³ es un enlace bivalente de estructura T²=T²-T³, entonces A, B, D y E también sean CH.

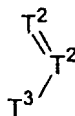
J es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por arilo; piridilo; y cicloalquilo. El subíndice q' representa el número de sustituyentes G⁴ sobre el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

G⁴ un resto monovalente o bivalente seleccionado entre el grupo constituido por -N(R⁶)₂; -NR³COR⁶; halógeno; alquilo; cicloalquilo; alqueno inferior; cicloalqueno inferior; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con amino; alquilo sustituido con N-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcocixarbonilo inferior; alquilo sustituido con fenil-alcocixarbonilo inferior; alquilamino sustituido con halógeno; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxilo; alquilamino sustituido con ciano; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcocixarbonilo inferior; alquilamino sustituido con fenil-alcocixarbonilo inferior; -OR⁶; -SR⁶; -S(O)

ES 2 320 525 T3

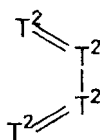
R^6 ; $-S(O)_2R^6$; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonio inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; amidino; guanidino; sulfo; $-B(OH)_2$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclilo saturado opcionalmente sustituido; heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido; $-OCO_2R^3$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; y enlaces bivalentes que forman anillos condensados unidos a y que conectan posiciones adyacentes del anillo J, donde dichos enlaces tienen las estructuras:

a)



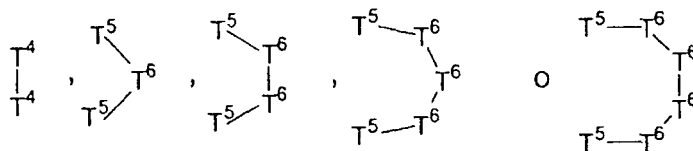
en la que cada T^2 representa independientemente N, CH o $CG^{4'}$; T^3 representa S, O, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ o NR^3 ; $G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



en la que cada T^2 representa independientemente N, CH o $CG^{4'}$; $G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; con la condición de que un máximo de dos átomos de unión T^2 puedan ser N; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^2 ; y

c)



en las que cada T^4 , T^5 y T^6 representa independientemente O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ o NR^3 ; $G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^4 o T^5 ; con las condiciones de que:

i) cuando un T^4 es O, S o NR^3 , el otro T^4 sea $CR^4G^{4'}$ o $C(R^4)_2$;

ii) un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 pueda contener un máximo de dos heteroátomos O, S o N; y

iii) en un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos T^6 son átomos de O, dichos átomos de O se separen por al menos un átomo de carbono.

Cuando G^4 es un grupo alquilo situado sobre el anillo J adyacente al enlace $-(CR^4)_p-$ y X es NR^3 donde R^3 es un sustituyente alquilo, entonces G^4 y el sustituyente alquilo R^3 sobre X pueden unirse para formar un enlace de estructura $-(CH_2)_{p'}$ en la que p' es 2, 3 ó 4, con la condición de que la suma de p y p' sea 2, 3 ó 4, dando como resultado la formación de un anillo que contiene nitrógeno de 5, 6, o 7 miembros.

Son condiciones adicionales: 1) en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando cada uno de dos grupos R^3 o R^6 es alquilo y se sitúa sobre el mismo átomo de N, puedan unirse mediante un enlace, un O, un S o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-7 átomos en el anillo; y 2) cuando un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, ese anillo pueda tener hasta 5 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo consti-

tuido por amino, amino sustituido con mono-alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfó y ciano; y 3) cuando cualquier grupo alquilo está unido a O, S o N y tiene un sustituyente hidroxilo, entonces dicho sustituyente hidroxilo se separe mediante al menos dos átomos de carbono de O, S o N a los que el grupo alquilo está unido.

Las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos así como los profármacos usados habitualmente de estos compuestos tales como derivados de O-acilo de los compuestos de la invención que contienen grupos hidroxilo también están dentro del alcance de la invención.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la invención, o sus sales o profármacos, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un procedimiento para usar estos materiales para tratar a un mamífero que tiene una afección caracterizada por angiogénesis anormal o procesos de hiperpermeabilidad, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal o profármaco del mismo, que sea eficaz para tratar la afección.

Descripción detallada

Definiciones

El prefijo “inferior” se refiere a un radical que tiene hasta e incluye un máximo de 7 átomos, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 5 átomos de carbono, donde los radicales en cuestión son lineales o ramificados con ramificación sencilla o múltiple.

“Alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado con ramificación sencilla o múltiple. Alquilo es especialmente alquilo inferior.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, ésta se refiere también a un compuesto sencillo, sal o similar.

Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R,S), preferiblemente en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en un doble enlace o un anillo pueden estar presentes en forma cis- (= Z-) o trans (= E-). Por lo tanto, los compuestos pueden estar presentes en forma de mezclas de isómeros o en forma de isómeros puros, preferiblemente en forma de diastereómeros enantioméricamente puros y que tienen dobles enlaces cis- o trans-puros.

El alquileo inferior Y puede ser lineal o ramificado pero preferiblemente es lineal, especialmente metileno ($-\text{CH}_2$), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), trimetileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) o tetrametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Cuando Y es alquileo inferior, es más preferiblemente metileno.

“Arilo” se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, fluorenilo o fenantrenilo.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, pero es especialmente flúor, cloro o bromo.

“Piridilo” se refiere a 1-, 2- o 3-piridilo pero es especialmente 2- o 3-piridilo. “Cicloalquilo” es un carbociclo saturado que contiene entre 3 y 12 carbonos pero preferiblemente de 3 a 8 carbonos.

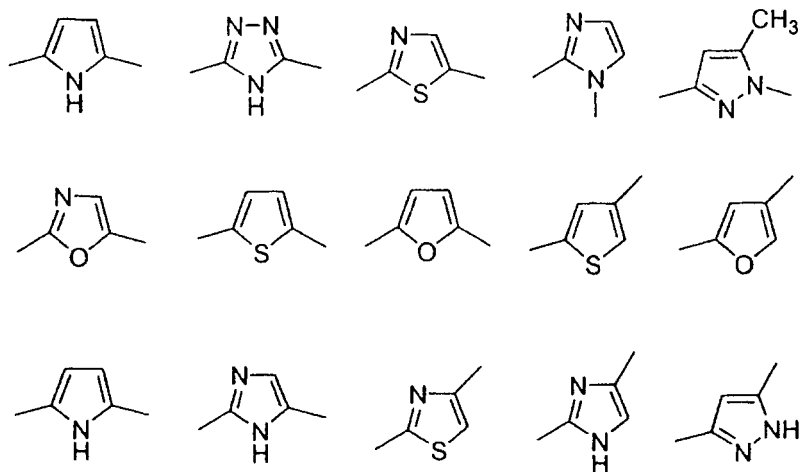
“Cicloalqueno” se refiere a un carbociclo insaturado no reactivo y no aromático que contiene entre 3 y 12 carbonos pero preferiblemente de 3 a 8 y hasta tres dobles enlaces. Se sabe bien por los especialistas en la técnica que los grupos cicloalqueno que difieren de los aromáticos en que carecen sólo de un doble enlace tales como ciclohexadieno no son lo suficientemente no reactivos para ser sustancias farmacológicas razonables y por lo tanto su uso como sustituyentes no está dentro del alcance de esta invención.

Los grupos cicloalquilo y cicloalqueno pueden contener puntos de ramificación de tal forma que están sustituidos con grupos alquilo o alqueno. Son ejemplos de dichos grupos cíclicos ramificados 3,4-dimetilciclopentilo, 4-alilciclohexilo o 3-etilciclopent-3-enilo.

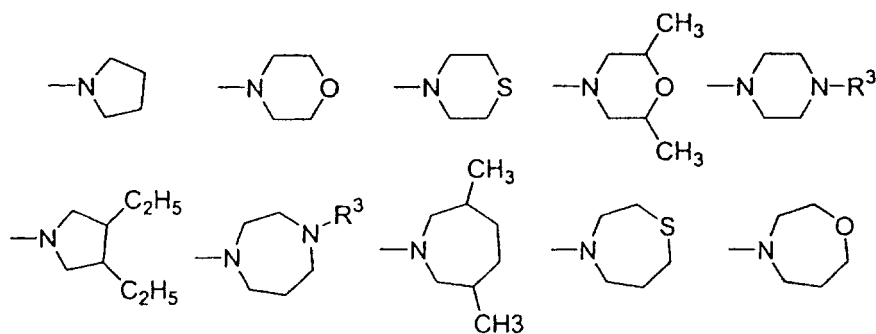
Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico. Son ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo, ácidos de halógeno tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Son ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido hidroxibutírico, ácido glucónico, ácido glucosamonocarboxílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeiaico, ácido málico, ácido

tartárico, ácido cítrico, ácido glucárico, ácido galactárico, aminoácidos, tales como ácido glutámico, ácido aspártico, N-metilglicina, ácido acetilaminoacético, N-acetilasparagina o N-acetilcisteína, ácido pirúvico, ácido acetoacético, fosfoserina, ácido 2- o 3-glicerofosfórico.

- 5 En la definición de Y, el dirradical “-(heteroarilo de 5 miembros)” representa un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde el número de átomos de N es 0-3 y el número de átomos de O y S es 0-1 y están conectados al átomo de azufre desde un carbono y a $-(CR^4)_2$ - a través de un átomo de C o N. Los ejemplos de dichos dirradicales incluyen



En las definiciones de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 se hace la declaración de que cuando dos grupos R^3 o R^6 se encuentran sobre un N individual, pueden combinarse en un heterociclo de 5-7 átomos. Son ejemplos de dichos heterociclos, incluyendo el N al que están unidos:



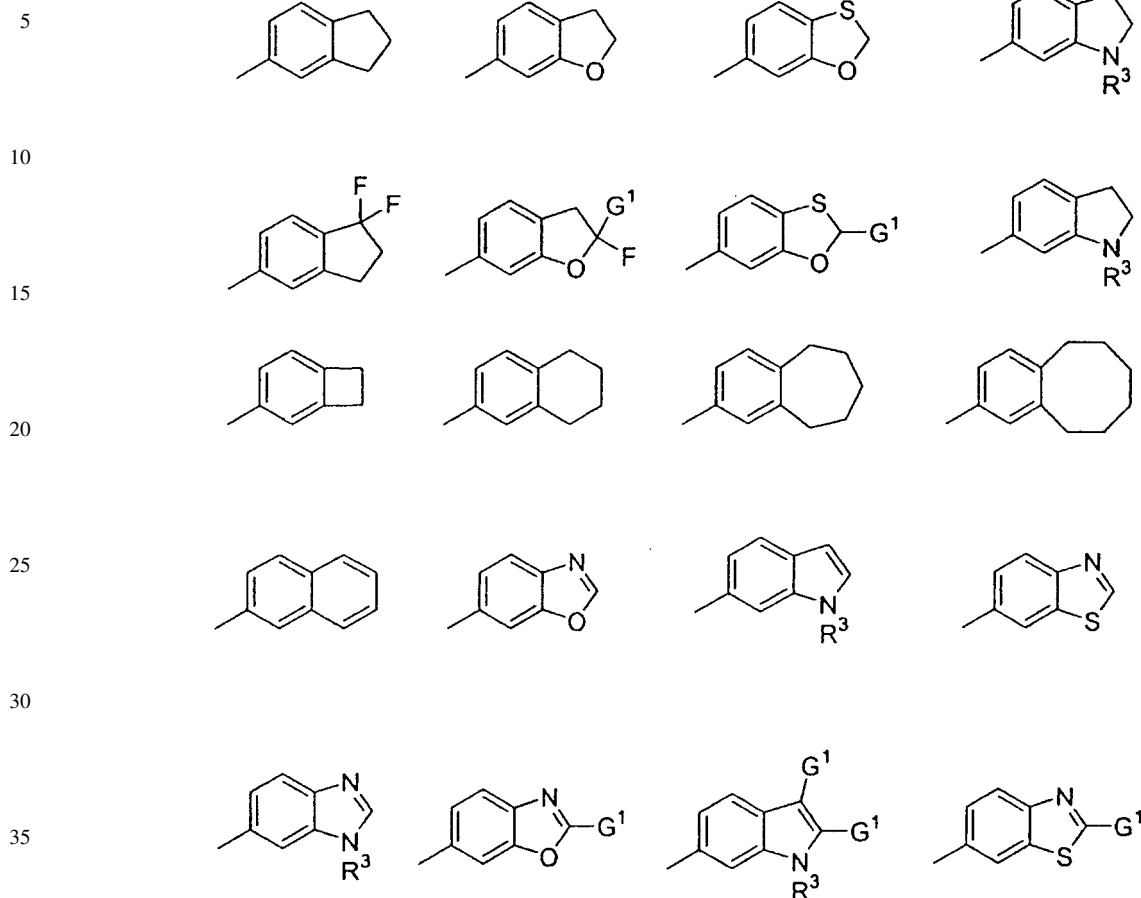
“Heterociclilo” o “heterociclo” se refiere a un sistema heterocíclico de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar insaturado, o total o parcialmente saturado, y está sin sustituir o sustituido especialmente con alquilo inferior, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo o terc-butilo.

55 Cuando se dice que un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, ese anillo puede tener hasta 5 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por amino, mono- o amina sustituido con di-alquilo inferior, alcánolamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado tal como trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado tal como trifluorometoxi, alquiltio inferior halogenado tal como trifluorometiltio, alcánoloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-CON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo y ciano.

En el anillo unido a Y, los miembros de anillo A, B, D, E y L pueden ser N o CH, entendiéndose que los sustituyentes opcionales G^3 se unen necesariamente a carbono y no a nitrógeno, y que cuando un carbono dado tiene un grupo sustituyente G^3 , dicho grupo G^3 es, en el lugar del átomo H, el carbono que tendría en ausencia del grupo G^3 .

ES 2 320 525 T3

Son ejemplos de anillo J junto con dos restos G^4 adyacentes que se toman juntos para forma un segundo anillo condensado:

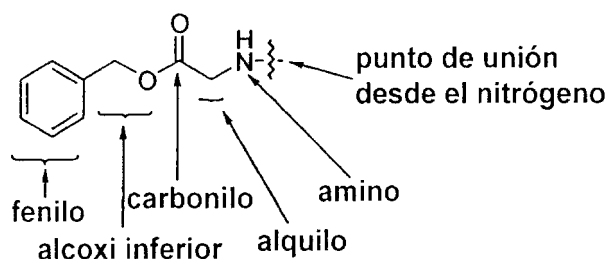


“Heteroarilo” se refiere a un sistema aromático monocíclico o bicíclico condensado con entre 5 y 10 átomos en total de los que 1-4 son heteroátomos seleccionados entre el grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre y donde el resto son carbono. Heteroarilo es preferiblemente un sistema monocíclico con 5 o 6 átomos en total, de los cuales 1-3 son heteroátomos. “Alquenilo” se refiere a un radical insaturado que tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado con ramificación sencilla o múltiple y que contiene hasta 3 dobles enlaces. Alquenilo es especialmente alquenilo inferior con hasta 2 dobles enlaces.

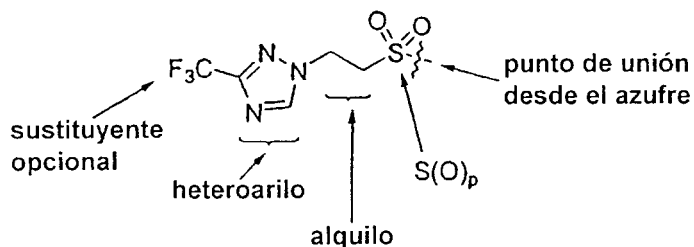
“Alcanofilo” se refiere a alquilcarbonilo, y especialmente es alquilcarbonilo inferior.

Alquilo inferior halogenado, alcoxi inferior halogenado y alquiltio inferior halogenado son sustituyentes en los que los restos alquilo están sustituido parcial o totalmente con halógenos, preferiblemente con cloro y/o flúor y aún más preferiblemente con flúor. Son ejemplos de dichos sustituyentes trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, diclorometilo, fluorometilo y difluorometilo.

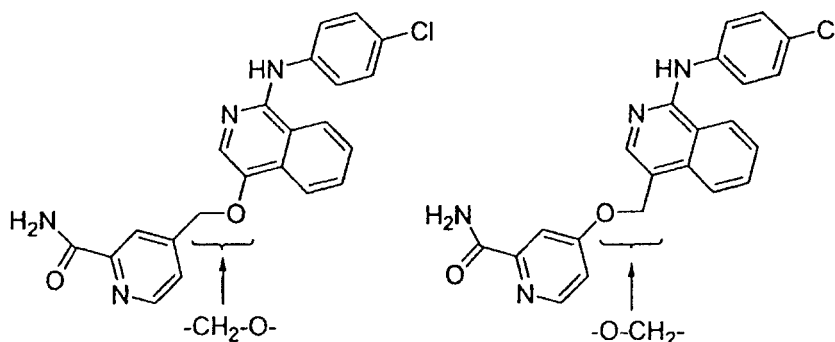
Cuando un sustituyente se nombra como una serie de fragmentos tales como “alquilamino sustituido con fenil-alcoxycarbonilo inferior”, se entiende que el punto de unión está en el resto final de dicha serie (en este caso amino) y que los otros fragmentos de esa serie están conectados entre sí de forma secuencial tal como se indican en la serie. Por lo tanto, un ejemplo de “alquilamino sustituido con fenil-alcoxycarbonilo inferior” es:



Cuando un sustituyente se nombra como una serie de fragmentos con un enlace al principio (típicamente representado en forma de una línea discontinua) tal como “-S(O)_p(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido)”, se entiende que el punto de unión está en el primer átomo de esa serie (en este caso S o azufre) y que los otros fragmentos de esa serie están conectados entre sí de forma secuencial tal como aparecen en la serie. Por lo tanto, un ejemplo de “-S(O)_p(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido)” es:



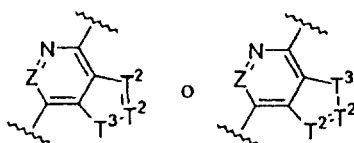
Debe apreciarse que el resto situado más a la izquierda de cada una de las variantes del enlazador Y está conectado al anillo que contiene A, B, D, E y L y que el resto situado más a la derecha del enlazador está conectado a fragmento de piridazina de las fórmulas generalizadas. Por lo tanto, los ejemplos para el uso del enlazador “-CH₂-O-” o del enlazador “-O-CH₂-” se representan en los siguientes compuestos de la invención:



En la fórmula estructural generalizada (I), los grupos preferidos y más preferidos son los siguientes.

Preferiblemente R¹ y R²:

forman juntos un enlace que contiene dos restos T² y un resto T³, donde dicho enlace, tomado junto con el anillo al que está unido, forma un grupo bicíclico de estructura



en las que

cada T² representa independientemente N, CH o CG¹;

T³ representa S, O, CH₂ o NR³; y

con la condición de que cuando T³ es O o S, al menos un T² es CH o CG¹.

Más preferiblemente, cualquier grupo G¹ está situado en un átomo no terminal del enlace. Más preferiblemente, en el enlace, el extremo T² es N o CH, el T² no terminal es CH o CG¹, y T³ es S u O.

Los sustituyentes G¹ se seleccionan preferiblemente entre el grupo constituido por -N(R⁶)₂; -NR³COR⁶; halógeno; alquilo inferior; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxilo; alquilamino

sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcoxicarbonilo inferior; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonio inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido). Más preferiblemente, m es 0 y G^1 es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo constituido por $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halógeno; $-OR^6$ donde R^6 representa alquilo inferior; $-NO_2$; heteroariloxi opcionalmente sustituido; y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Cuando R^6 es un grupo alquilo, preferiblemente es alquilo inferior. El grupo R^4 es preferiblemente H; p es preferiblemente 0 ó 1; y X es preferiblemente NR^3 .

En el grupo enlazador Y, los subíndices n y s son preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 0. Preferiblemente, Y se selecciona entre el grupo constituido por alqueno inferior, $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-S-$; $-NH-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)- $(CR^4)_s-$; $-(CR^4)_n-C(O^2)(R^4)-(CR^4)_s-$; y $-O-CH_2-$. Más preferiblemente, Y se selecciona entre el grupo constituido por $-CH_2-O-$; $-CH_2-NH-$; $-S-$; $-NH-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)- $(CR^4)_s-$; y $-O-CH_2-$.

En el anillo del lado izquierdo de la estructura (I), A, D, B y E son preferiblemente CH, y L es N o CH, con la condición de que cuando L es N, cualquier sustituyente G^3 sea preferiblemente monovalente, y cuando L es CH, entonces cualquier sustituyente G^3 sea preferiblemente divalente.

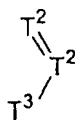
Los sustituyentes G^3 se seleccionan preferiblemente entre el grupo constituido por los restos monovalentes alquilo inferior; $-NR^3COR^6$; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-CN$; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); y un enlace bivalente de estructura $T^2=T^2-T^3$ en la que T^2 representa N o CH. T^3 es preferiblemente S, O, CR^4_2 o NR^3 . Más preferiblemente, G^3 se selecciona entre el grupo constituido por restos monovalentes alquilo inferior; $-NR^3COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; y un enlace bivalente de estructura $T^2=T^2-T^3$ en la que T^2 representa N o CH. Más preferiblemente T^3 es S, O, CH_2 o NR^3 .

Más preferiblemente, el subíndice q, que representa el número de sustituyentes G^3 , es 1.

El anillo J es preferiblemente un anillo fenilo, y el subíndice q' que representa el número de sustituyentes G^4 sobre el anillo fenilo, es preferiblemente 0, 1, 2 ó 3. El subíndice q' es más preferiblemente 1 ó 2.

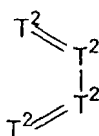
Los restos G^4 se seleccionan preferiblemente entre el grupo constituido por $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; halógeno; alquilo; alquilo sustituido con halógeno; alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcoxicarbonilo inferior; alquilamino sustituido con amino; alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior; alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior; alquilamino sustituido con hidroxilo; alquilamino sustituido con carboxi; alquilamino sustituido con alcoxicarbonil inferior; alquilamino sustituido con fenil-alcoxicarbonilo inferior; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; alcoxi inferior halogenado; alquiltio inferior halogenado; alquilsulfonio inferior halogenado; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; heteroariloxi opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido); heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido); enlaces que forman anillos unidos a y que conectan posiciones adyacentes del anillo fenilo, donde dichos enlaces tienen las estructuras:

a)



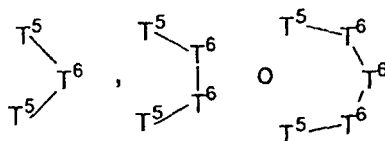
en la que cada T^2 representa independientemente N, o CH; T^3 representa S u O; y la unión con anillo fenilo se consigue mediante los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



en la que cada T^2 representa independientemente N, CH o $CG^{4'}$; con la condición de que un máximo de dos átomos de unión T^2 puedan ser N; y la unión con el anillo fenilo se consigue mediante los átomos terminales T^2 ; y

c)



en las que cada T^5 y T^6 representa independientemente O, S o CH_2 ; y la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^5 ; con las condiciones de que:

i) un enlace que comprende dos átomos T^5 y T^6 pueda contener un máximo de dos heteroátomos O, S o N; y

ii) en un enlace que comprende átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos T^6 son átomos de O, dichos átomos de O se separen por al menos un átomo de carbono.

Los grupos alquilo que constituyen todo o parte del resto G^4 son preferiblemente alquilo inferior.

Cuando G^4 es un grupo alquilo situado sobre el anillo J adyacente al enlace $-(CR^4_2)_p-$ y X es NR^3 donde R^3 es un sustituyente alquilo, entonces G^4 y el sustituyente alquilo R^3 sobre X pueden unirse para formar un enlace de estructura $-(CH_2)_p-$ en la que p' es preferiblemente 2 ó 3, con la condición de que la suma de p y p' sea 2 ó 3, dando como resultado la formación de un anillo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros. Más preferiblemente, la suma de p y p' es 2, dando como resultado la formación de un anillo de 5 miembros.

Más preferiblemente, en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando cada uno de dos grupos R^6 es alquilo y está situado sobre el mismo átomo de N, puedan unirse mediante un enlace, un O, un S o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-6 átomos en el anillo.

Preferiblemente, cuando un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, ese anillo puede tener hasta 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por amino, amino sustituido con mono-alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, $-CH_2OR^3$, nitrógeno y ciano.

El procedimiento de la invención pretende emplearse para el tratamiento de afecciones mediadas por VEGF tanto en seres humanos como en otros mamíferos.

Los compuestos se pueden administrar por vía oral, dérmica, parenteral, mediante inyección, mediante inhalación o pulverización o por vía sublingual, rectal o vaginal en formulaciones unitarias de dosificación. La expresión "administrado mediante inyección" incluye inyecciones intravenosas, intra-articulares, intramusculares, subcutáneas y parenterales, así como el uso de técnicas de infusión. La administración dérmica puede incluir aplicación tópica o administración transdérmica. Pueden estar presentes uno o más compuestos asociados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos y si se desea, otros ingredientes activos.

Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por diluyentes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones apetitosas.

Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico y agentes aglutinantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser sin revestimiento o se pueden revestir mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos compuestos también se pueden preparar en forma sólida de liberación rápida.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina suave en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

También se pueden usar las suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos de ácidos grasos y hexitol tales como monooleato de polioxietileno sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo o *n*-propilo, *p*-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ilustran mediante los que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

Los compuestos también pueden estar en forma de formulaciones líquidas no acuosas, por ejemplo, suspensiones oleosas que se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de cacahuete o en un aceite mineral tal como una parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y los agentes saporíferos se pueden añadir para proporcionar preparaciones orales apetitosas. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saporíferos.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saporíferos y colorantes.

Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal o vaginal y, por lo tanto, se disolverá en el recto o la vagina para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica (véase, por ejemplo: Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp y col. WO 94/04157, 3 mar 94). Por ejemplo, se puede combinar una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I en un disolvente volátil adecuado que contenga opcionalmente agentes potenciadores de la penetración con aditivos adicionales conocidos por los especialistas en la técnica, tales como materiales de matriz y bactericidas. Después de la esterilización, la mezcla resultante se puede formular siguiendo procedimientos conocidos en formas farmacéuticas. Adicionalmente, al tratamiento con agentes emulsionantes y agua, se puede formular una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I en una loción o pomada balsámica.

Los especialistas en la técnica conocen los disolventes adecuados para el procesamiento de sistemas de administración transdérmica e incluyen alcoholes inferiores tales como etanol o alcohol isopropílico, cetonas inferiores tales como acetona, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores tales como acetato de etilo, ésteres polares tales como tetrahydrofurano, hidrocarburos inferiores tales como hexano, ciclohexano o benceno o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano o triclorofluoroetano. Los disolventes adecuados también pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados entre alcoholes inferiores, cetonas inferiores, ésteres de ácidos carboxílicos inferiores, ésteres polares, hidrocarburos inferiores e hidrocarburos halogenados.

Los especialistas en la técnica conocen los materiales potenciadores de penetración adecuados para sistemas de administración transdérmica e incluyen, por ejemplo, monohidroxi o polihidroxi alcoholes tales como etanol, propilenglicol o alcohol bencílico, alcoholes grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados tales como alcohol laurílico o alcohol cetílico, ácidos grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados tales como ácido esteárico, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo isobutilo, *tert*-butilo o ésteres de monoglicéridos de ácido acético, ácido capríco, ácido láurico, ácido miristínico, ácido esteárico o ácido palmítico o diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos tales como adipato de

diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maelato de diisopropilo o fumarato de diisopropilo. Los materiales potenciadores de penetración adicionales incluyen derivados de fosfatidilo tales como lecitina o cefalina, terpenos, amidas cetonas, ureas y sus derivados y éteres tales como dimetil isosorbide y dietilenglicol monoetil éter. Las formulaciones potenciadoras de penetración adecuadas también pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados entre monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ácidos grasos C₈-C₁₈ saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos, diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos, derivados del fosfatidil, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados y éteres.

Los especialistas en la técnica conocen los materiales aglutinantes adecuados para sistemas de administración transdérmica e incluyen poliacrilatos, siliconas, poliuretanos, polímeros de bloque, copolímeros de estireno butadieno y gomas naturales y sintéticas. También se pueden usar los éteres de celulosa, polietilenos derivatizados y silicatos como componentes de matriz. Los aditivos adicionales, tales como resinas o aceites viscosos se pueden añadir para aumentar la viscosidad de la matriz.

Para todos los regímenes de uso descritos en este documento para los compuestos de Fórmula I, el régimen de dosificación oral diario preferiblemente será de 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. La dosificación diaria para administración mediante inyección, que incluye inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión preferiblemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario preferiblemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario preferiblemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria preferiblemente será de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica preferiblemente será la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de inhalación diario preferiblemente será de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal total.

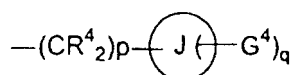
Los especialistas en la técnica apreciarán que el procedimiento particular de administración dependerá de una diversidad de factores, los cuales se consideran rutinariamente cuando se administran medicamentos. Sin embargo, también se entenderá, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente dado dependerá de una diversidad de factores, que incluyen, pero no están limitados a la actividad del compuesto específico empleado, la edad del paciente, el peso corporal del paciente, la salud general del paciente, el género del paciente, la dieta del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, las combinaciones de fármacos y la gravedad de la afección que se está sometiendo a terapia. Un especialista en la técnica además apreciará que el ciclo óptimo de tratamiento, es decir, el modo de tratamiento y el número diario de dosis dado de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para un número definido de días, lo pueden determinar los especialistas en la técnica usando ensayos de tratamiento convencionales.

Procedimientos preparativos generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante el uso de reacciones químicas y procedimiento conocidos. Sin embargo, los siguientes procedimientos preparativos generales se presentan para ayudar al lector en la síntesis de inhibidores de KDR, presentándose con más detalle ejemplos particulares a continuación en la sección experimental que describe los ejemplos de trabajo.

Todos los grupos variables de estos procedimientos son como se describen en la descripción genérica si no se definen específicamente más adelante. Cuando se usa más de una vez un grupo o sustituyente variable con un símbolo dado (es decir R³, R⁴, R⁶, G¹, G², G³ o G⁴) en una estructura dada, debe entenderse que cada uno de estos grupos o sustituyentes puede variar independientemente dentro del rango de definiciones para ese símbolo. Como se ha definido anteriormente, los compuestos de la invención contienen unidades de anillo, cada una de las cuales puede tener independientemente entre 0 y 5 sustituyentes G¹, G³ o G⁴, que no se definen como H. Por el contrario, debe apreciarse que en los esquemas del procedimiento general que se muestran a continuación, los sustituyentes G¹, G³ o G⁴ se usan como si su definición incluyera H, para mostrar el caso en el que dichos sustituyentes G¹, G³ o G⁴ pueden existir en las estructuras y para facilitar su representación. Sin embargo, no se desea ningún cambio en la definición de G¹, G³ o G⁴ por este uso no convencional. Por lo tanto, sólo para los propósitos de los esquemas de procedimiento generales que se muestran a continuación, G¹, G³ o G⁴ pueden ser H además de los restos indicados en las definiciones de G¹, G³ o G⁴. Los últimos compuestos contienen de 0 a 5 grupos no hidrógeno G¹, G³ o G⁴.

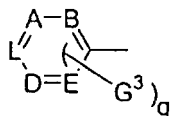
Dentro de estos procedimientos generales, la variable M es equivalente al resto



en el que cada grupo o sustituyente variable se deja variar independientemente dentro de los límites definidos anteriormente para ese símbolo.

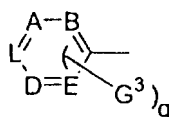
ES 2 320 525 T3

Dentro de estos procedimientos generales, la variable Q^1 es equivalente al resto



en el que L es N y cada uno de los otros grupos o sustituyentes variables se deja variar independientemente dentro de los límites definidos anteriormente para ese símbolo.

Dentro de estos procedimientos generales, la variable Q^2 es equivalente al resto



en el que cada grupo o sustituyente variable se deja variar independientemente dentro de los límites definidos anteriormente para ese símbolo.

Debe apreciarse que los compuestos de la invención con cada grupo funcional opcional reivindicado no pueden prepararse con cada uno de los procedimientos que se indican a continuación. Dentro del alcance de cada procedimiento, se usan sustituyentes opcionales que son estables en las condiciones de reacción, o los grupos funcionales que pueden participar en las reacciones están presentes en forma protegida cuando es necesario, y la retirada de dichos grupos protectores se contempla en etapas apropiadas por procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Procedimiento General A

Los compuestos de fórmula I-A en la que X, M y Q^2 son como se ha definido anteriormente, Y es $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, y R^1 y R^2 junto con los carbonos a los que están unidos forman un heterociclo aromático de anillo condensado de 5 miembros, tal es halógeno (Cl, Br, F o I pero preferiblemente Cl, Br o F) se preparan convenientemente de acuerdo con una secuencia de reacción como la que se muestra en el Procedimiento A. Por lo tanto, un heterociclo de fórmula II en la que R es alquilo inferior puede prepararse por un especialista en la técnica de acuerdo con los procedimientos correspondientes publicados en la tabla de referencia. En los casos de ácido tiofeno-2,3-dicarboxílico (entrada 1 de la tabla) y ácido pirazol-3,4-dicarboxílico (entrada 10 de la tabla), los ácidos carboxílicos se convierten en ésteres metílicos o etílicos por tratamiento con el alcohol correspondiente y un ácido mineral catalítico (típicamente ácido sulfúrico) a la temperatura de reflujo. El diéster de fórmula II se trata con hidrazina hidrato para formar el intermedio III (para las condiciones de reacción específicas, véase Robba, M.; Le Guen, Y. Bull. Soc. Chem. Fr. 1970 12 4317). El compuesto III se trata con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo, oxibromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo para producir el intermedio de dihalo IV. Los intermedios de dicloro o dibromo pueden convertirse en intermedio de difluoro (cuando se desee) por reacción con fluoruro de hidrógeno. Usando reactivos de yodo tales como yoduro potásico o yoduro de tetrabutylamonio en etapas posteriores, el intermedio de yodo se forma en las mezclas de reacción sin aislarse en forma de una sustancia pura. El intermedio de dihalo IV se trata con un nucleófilo de fórmula V en alcohol a la temperatura de reflujo o en otro disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano (THF), dimetoxietano (DME), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o similar, para formar el intermedio de fórmula VI. Dichas condensaciones también pueden realizarse en un fundido libre de disolvente y pueden catalizarse con ácidos tales como HCl o bases tales como trietilamina o 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con compuestos de fórmula VII en un disolvente aprótico adecuado tal como DMSO, DMF o sin disolvente, normalmente con un catalizador básico tal como DBU o CsCO_4 , o un éter de corona tal como 18-corona-6 a temperaturas comprendidas habitualmente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, para formar el compuesto de la invención de fórmula I-A. Debe entenderse que la naturaleza de los materiales de partida dictará la elección de los disolventes adecuados, catalizador (si se usa) y temperatura por un especialista en la técnica. Los intermedios de fórmula V y VII normalmente están disponibles en el mercado o se preparan convenientemente por procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, véase Martin, I., y col. Acta. Chem. Scand. 1995 49 230 para la preparación de VII donde Y es $-\text{CH}_2-\text{O}-$ y Q^2 es 4-piridilo sustituido con un grupo 2-aminocarbonilo ($2-\text{CONH}_2$).

Procedimiento A

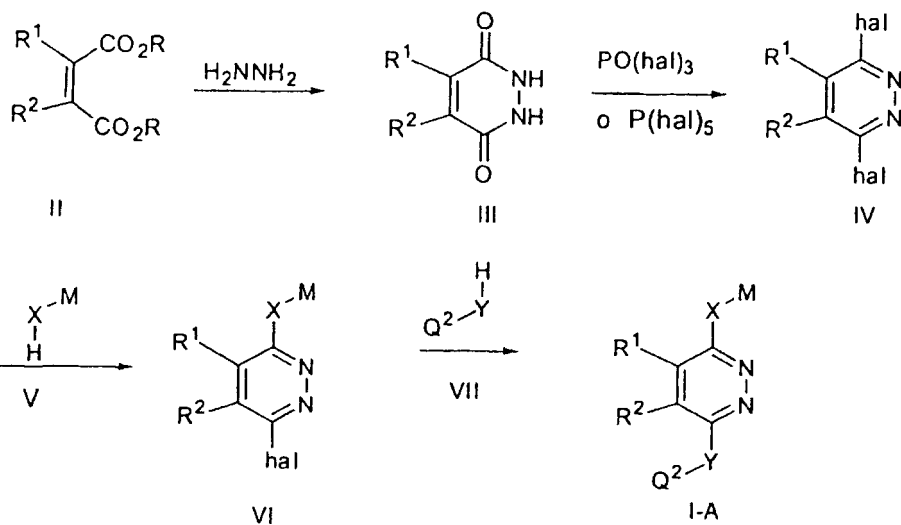
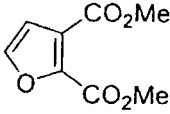
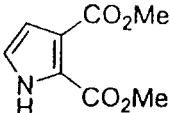
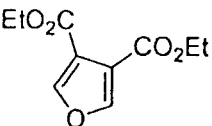
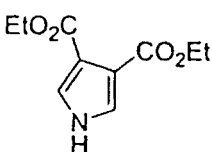
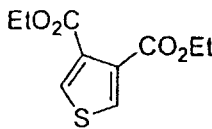
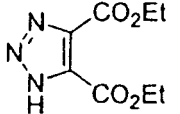
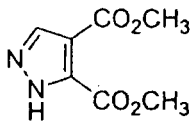


TABLA DE REFERENCIA PARA LA PREPARACION DEL MATERIAL DE PARTIDA II

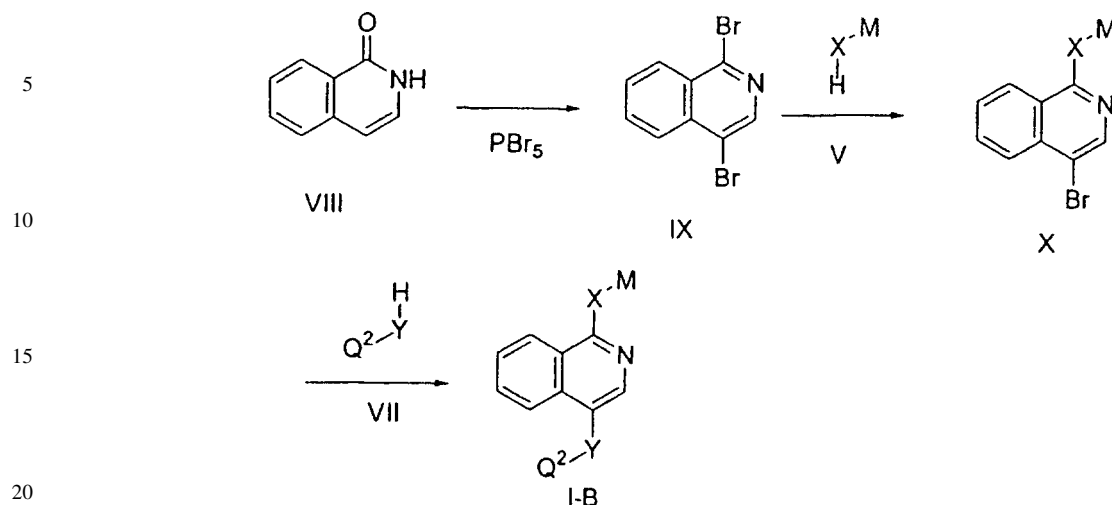
	Para el diácido: Heffner, R.; Joullie, M. Synth. Commun.. 1991 21 (8&9) 1055. El diácido puede convertirse en éster dimetílico por calentamiento a reflujo en metanol con ácido sulfúrico catalítico.
	Erlenmeyer, H.; von Meyenburg, H. Helv. Chim. Acta.. 1937 20 204.
	Disponible en el mercado

5		Bickel, H.; Schmid, H., <i>Helv. Chim. Acta.</i> 1953 36 664.
10		Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.
15		Alder, Rickert. <i>Chem. Ber.</i> 1937 70 1354.
20		Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.
25		Sice, J. <i>J. Org. Chem.</i> 1954 19 70.
30		Tanaka, Y. <i>Tetrahedron</i> 1973 29 3271.
35		Diácido: Tyupalo, N.; Semenyuk, T.; Kolbasina, O. <i>Russ. J. Phys. Chem.</i> 1992 66 463. El diácido puede convertirse en éster dimetilico por calentamiento a reflujo en metanol con ácido sulfúrico catalítico. Como alternativa, el diéster se prepara por reacción de acetilenodicarboxilato de dimetilo con diazometano.

Procedimiento General B

Los compuestos de fórmula I-B en la que M, X y Q² son como se han definido anteriormente e Y es -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, -O-, -S- o -NH- se preparan convenientemente como se muestra en el Procedimiento B. De acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía (Tomisawa y Wang, *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 1973, 2607, 2612), se hace reaccionar isocarboestirilo VIII con PBr₃ en un fundido para formar la 1,4-dibromoisquinolina IX. El intermedio IX se trata con un nucleófilo de fórmula V en alcohol a la temperatura de reflujo para formar el intermedio de fórmula X. Dichas condensaciones también pueden realizarse en un fundido libre de disolvente y pueden catalizarse con ácidos tales como HCl o bases tales como trietilamina o 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El compuesto de fórmula X se hace reaccionar con compuestos de fórmula VII en un disolvente aprótico adecuado tal como DMSO, DMF o sin disolvente, normalmente con un catalizador básico tal como DBU o CsCO₄ a temperatura elevadas para formar el compuesto de la invención de fórmula I-B. Este procedimiento es más útil cuando Y es -CH₂-S- o -S-.

Procedimiento B



Procedimiento General C

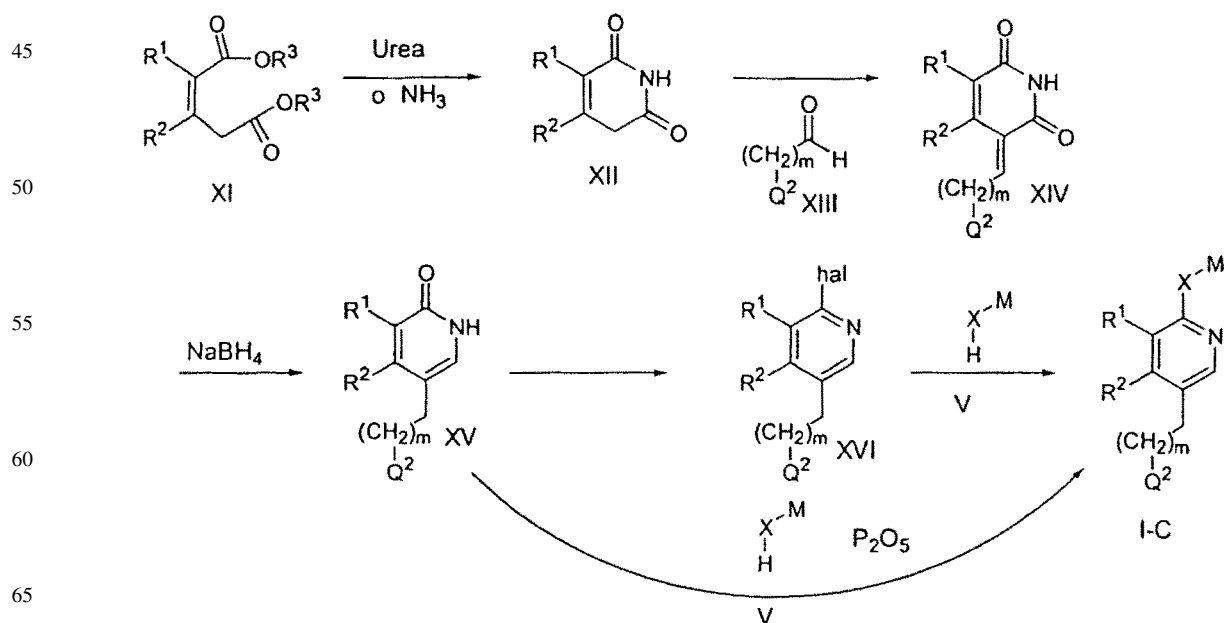
25 Los compuestos de fórmula I-C en la que M, X, R¹, R², m y Q² son como se ha definido anteriormente se preparan convenientemente de acuerdo con una secuencia de reacción como la que se muestra en el procedimiento C. En este procedimiento m es preferiblemente 0 y R¹ y R² junto con los carbonos a los que están unidos forman un benceno condensado o heterociclo aromático de anillo condensado de 5 miembros. El material de partida XI está disponible en el mercado o se prepara por un especialista en la técnica como se muestra en la tabla de referencia a continuación. El material de partida XI se hace reaccionar con urea o amoníaco, normalmente a temperatura y a presión elevadas (en el caso del amoníaco), para formar la imida XII. La imida se hace reaccionar con un aldehído XIII en ácido acético y piperidina a la temperatura de reflujo para producir el intermedio XIV. La reacción de XIV con borohidruro sódico en metanol u otros disolventes adecuados de acuerdo con el procedimiento general descrito por I.W. Elliott e Y. Takekoshi (J. Heterocyclic Chem. 1976 13, 597) produce el intermedio XV. El tratamiento de XV con un agente de halogenación adecuado tal como POCl₃, POBr₃, PCl₅, PBr₅ o cloruro de tionilo produce el intermedio de halo XVI que se hace reaccionar con el nucleófilo de fórmula V en alcohol a la temperatura de reflujo para formar el compuesto de la invención de fórmula I-C. Dichas condensaciones también pueden realizarse en un fundido libre de disolvente y pueden catalizarse con ácidos tales como HCl o bases tales como trietilamina o 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Como alternativa, el reactivo V puede condensarse con el intermedio XV por calentamiento de los dos componentes con P₂O₅ en un fundido para producir el compuesto de la invención de estructura I-C. Este último procedimiento es especialmente X es un enlazador de amina.

30

35

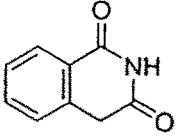
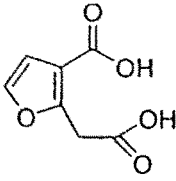
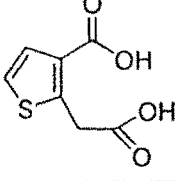
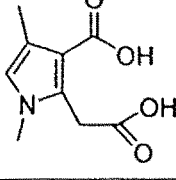
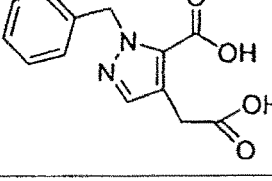
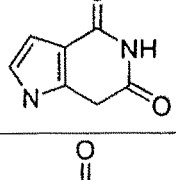
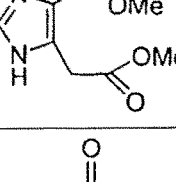
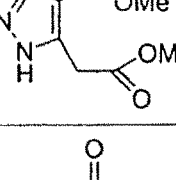
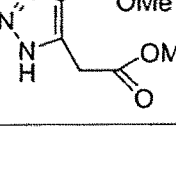
40

Procedimiento C



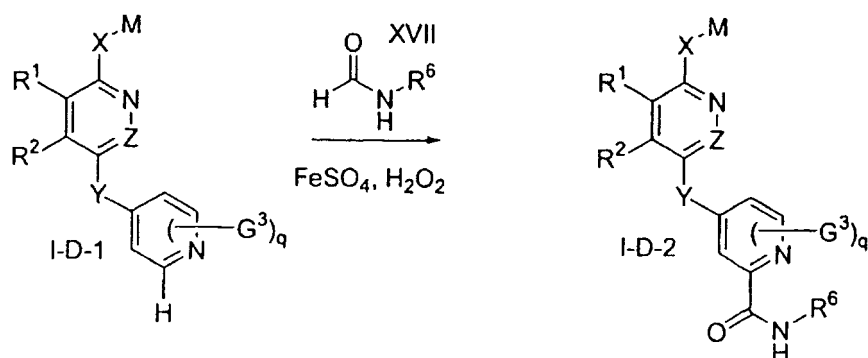
ES 2 320 525 T3

TABLA DE REFERENCIA PARA LA PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

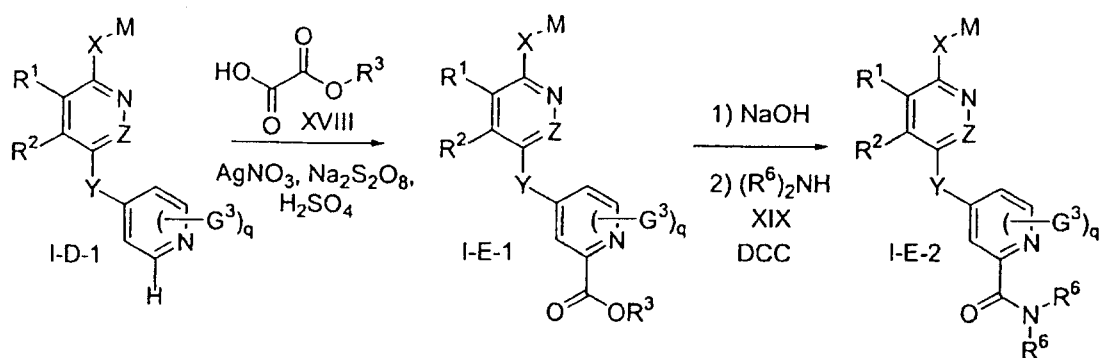
5		Disponible en el mercado
10		Disponible en el mercado
15		D.E. Ames y O. Ribeiro, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 11975, 1390.
20		J.R. Carson y S. Wong, J. Med. Chem. 1973, 16, 172.
25		K. Yasuyuki, y col., J. Org. Chem. 1986, 51, 4150.
30		Schneller, y col., J. Med. Chem. 1978, 21, 990.
35		R.K. Robins y col., J. Org. Chem. 1963, 28, 3041.
40		P. Gupta, y col., J. Heterocicl. Chem. 1986, 23, 59.
45		R. B. Meyer, y col., J. Heterocicl. Chem. 1980 17, 159.
50		
55		
60		
65		

Procedimiento General D

Los compuestos de fórmula I-D-1 en la que R^1 , R^2 , R^6 , M, X, Y, G^3 y Z son como se ha definido anteriormente y q es 0 o 1 se preparan convenientemente por una secuencia de reacción como la que se muestra en el Procedimiento D. Por lo tanto, las piridazinas sustituidas con piridina o piridinas (I-D-1) se funcionalizan en 2-aminocarbonil piridinas de fórmula (I-D-2) mediante el uso de formamidas (XVII) en presencia de peróxido de hidrógeno y sales de hierro, de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía (Minisci y col., Tetrahedron, 1985, 41, 4157). Este procedimiento funciona mejor cuando R^1 y R^2 juntos constituyen un heterociclo aromático condensado o un carbociclo aromático condensado. En los casos en los que Z es CH y R^1 y R^2 no forman un aromático condensado, puede formarse un producto secundario isomérico en el que Z es CCONHR⁶ y, si se forma, se retira del producto deseado por cromatografía.

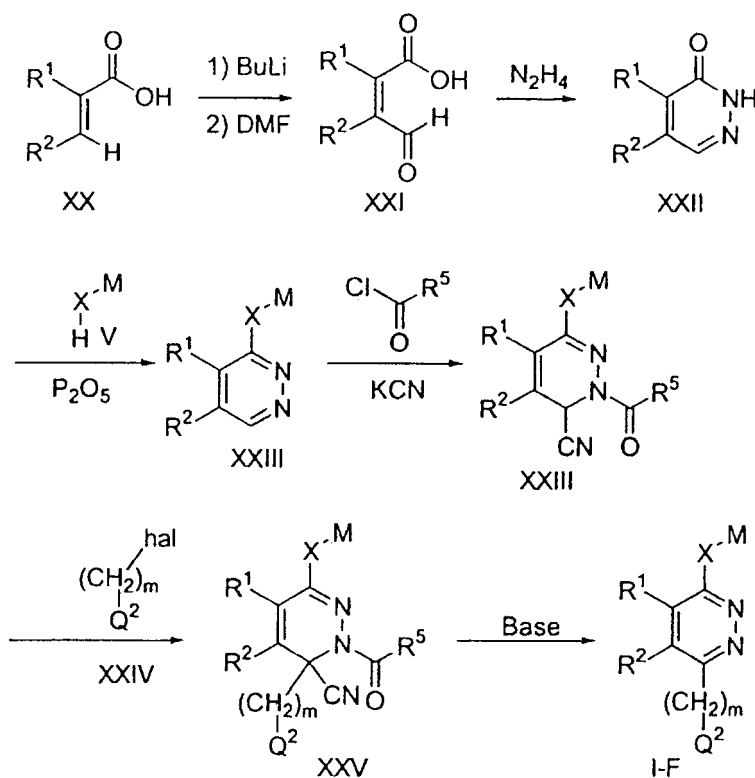
Procedimiento D*Procedimiento General E*

Los compuestos de fórmula I-E-1 y I-E-2 en la que R^1 , R^2 , R^6 , M, X, Y, G^3 y Z son como se ha definido anteriormente, q es 0 ó 1, y R^3 es alquilo inferior se preparan convenientemente por una secuencia de reacción como la que se muestra en el Procedimiento E. Por lo tanto, las piridazinas sustituidas con piridina o piridinas (I-D-1) se funcionalizan en 2-alcocarbonil piridinas sustituidas de fórmula (I-E-1) mediante el uso de monoalquiloxalatos (XVIII) en presencia de $S_2O_8^{2-}$, ácido y cantidades catalíticas de $AgNO_3$, de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía (Coppa, F. y col., Tetrahedron Letters, 1992, 33 (21), 3057). Después, los compuestos de fórmula I-E-1 en la que R^3 es H se forman por hidrólisis del éster con una base tal como hidróxido sódico en metanol/agua. Los compuestos de fórmula I-E-2 en la que los grupos R^6 se definen independientemente como antes, pero que incluyen especialmente los compuestos en los que ningún R^6 es H, se preparan convenientemente a partir del ácido (I-E-1, R^3 = H) por tratamiento con la amina XIX en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC (diciclohexilcarbodiimida). Este procedimiento funciona mejor cuando R^1 y R^2 juntos constituyen un heterociclo aromático condensado o un carbociclo aromático condensado. En los casos en los que Z es CH y R^1 y R^2 no forman un aromático condensado, puede formarse un producto secundario isomérico en el que Z es CCO_2R^3 en la primera etapa y, si se forma, se retira del producto deseado por cromatografía.

Procedimiento E

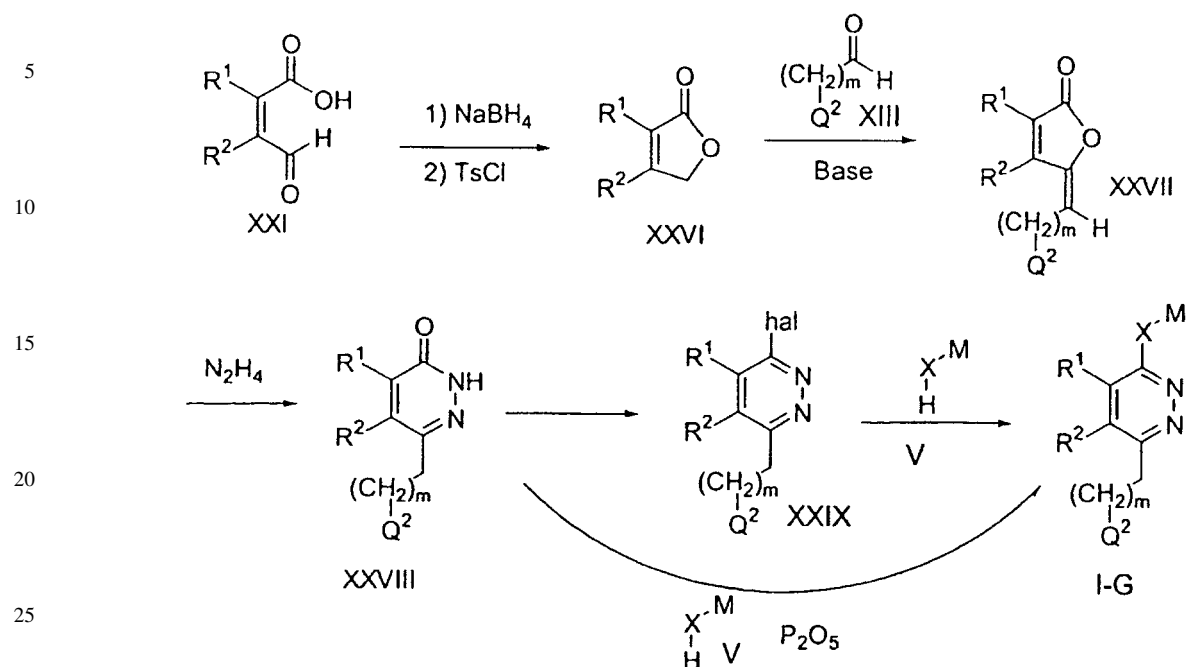
Procedimiento General F

Los compuestos de fórmula I-F en la que M, Q² y X son como se ha definido anteriormente, m es un número entero de 1-5, y R¹ y R² junto con los carbonos a los que están unidos forman un heterociclo aromático de anillo condensado de 5 miembros pueden prepararse por una secuencia de reacción como la que se muestra en el procedimiento F. El material de partida de ácido heterociclicarboxílico fácilmente disponible XX se hace reaccionar con butil litio seguido de dimetilformamida para producir el aldehído con estructura XXI. La reacción de XXI con hidrazina produce la piridazinona XXII. El tratamiento de XXII con un agente de halogenación adecuado tal como POCl₃, POBr₃, PCl₅, PBr₅ o cloruro de tionilo produce un intermedio de halo que se hace reaccionar con un nucleófilo de fórmula V en alcohol a la temperatura de reflujo para formar el compuesto intermedio de fórmula XXIII. Dichas condensaciones también pueden realizarse en un fundido libre de disolvente y pueden catalizarse con ácidos tales como HCl o bases tales como trietilamina o 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Como alternativa, el reactivo V puede condensarse con el intermedio XXII por calentamiento de los dos componentes con P₂O₅ en un fundido para producir XXII. Este último procedimiento es especialmente eficaz cuando X es un enlazador de amina. La formación y alquilación del compuesto de Reissert XXIII con el haluro XXIV se realiza como se describe por el procedimiento general de F.D. Popp, *Heterocycles*, 1980, 14, 1033 para producir el intermedio de estructura XXV. Después, el tratamiento de XXV con base produce el compuesto de la invención I-F.

Procedimiento F*Procedimiento General G*

Los compuestos de fórmula I-G en la que M, Q² y X son como se ha definido anteriormente, m es un número entero de 1-4, y R¹ y R² junto con los carbonos a los que están unidos forman un heterociclo aromático de anillo condensado de 5 miembros pueden prepararse por una secuencia de reacción como la que se muestra en el procedimiento G. El aldehído XXI, del procedimiento F, puede reducirse con borohidruro sódico para producir un hidroxiaácido que se lactoniza usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica tales como cloruro de toluenosulfonilo para producir la lactona XXVI. La condensación del intermedio XXVI con el aldehído XIII en presencia de una base tal como metóxido sódico normalmente en un disolvente tal como metanol a la temperatura de reflujo produce un intermedio de estructura XXVII. La reacción de XXVII con hidrazina o preferiblemente con hidrazina hidrato a una temperatura de 100-150°C conduce a un intermedio de estructura XXVIII. La conversión del intermedio XXVIII en el compuesto de la invención de estructura I-G se realiza por procedimientos como los que se han descrito en el procedimiento C usando XXVIII en lugar de XV.

Procedimiento G



Procedimiento General H

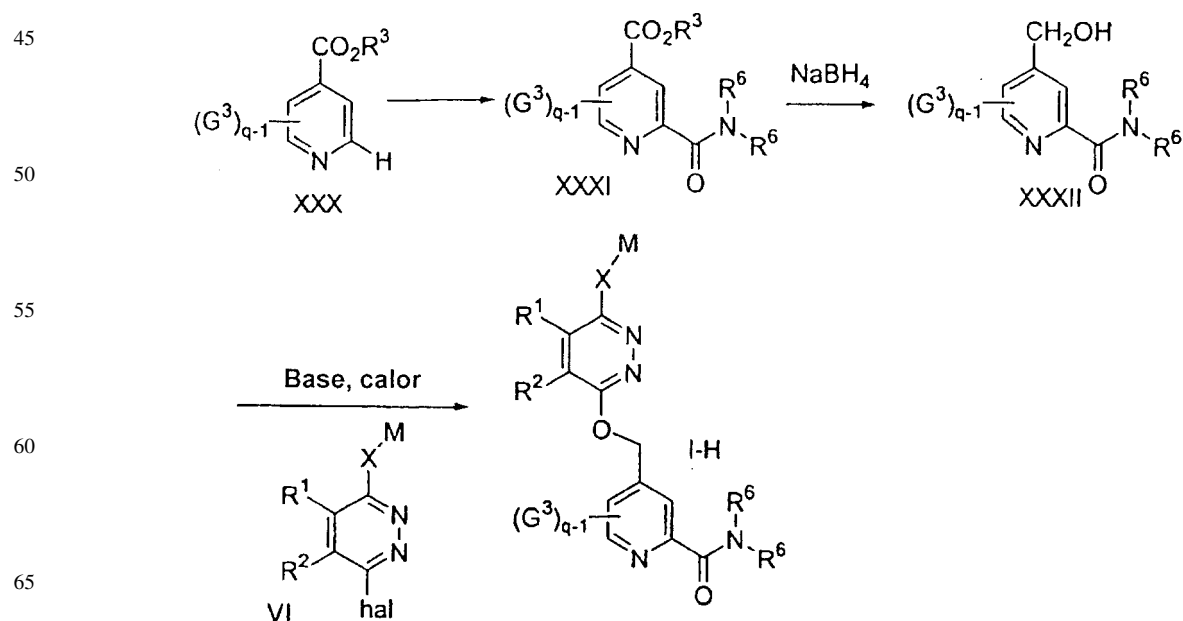
30

35

40

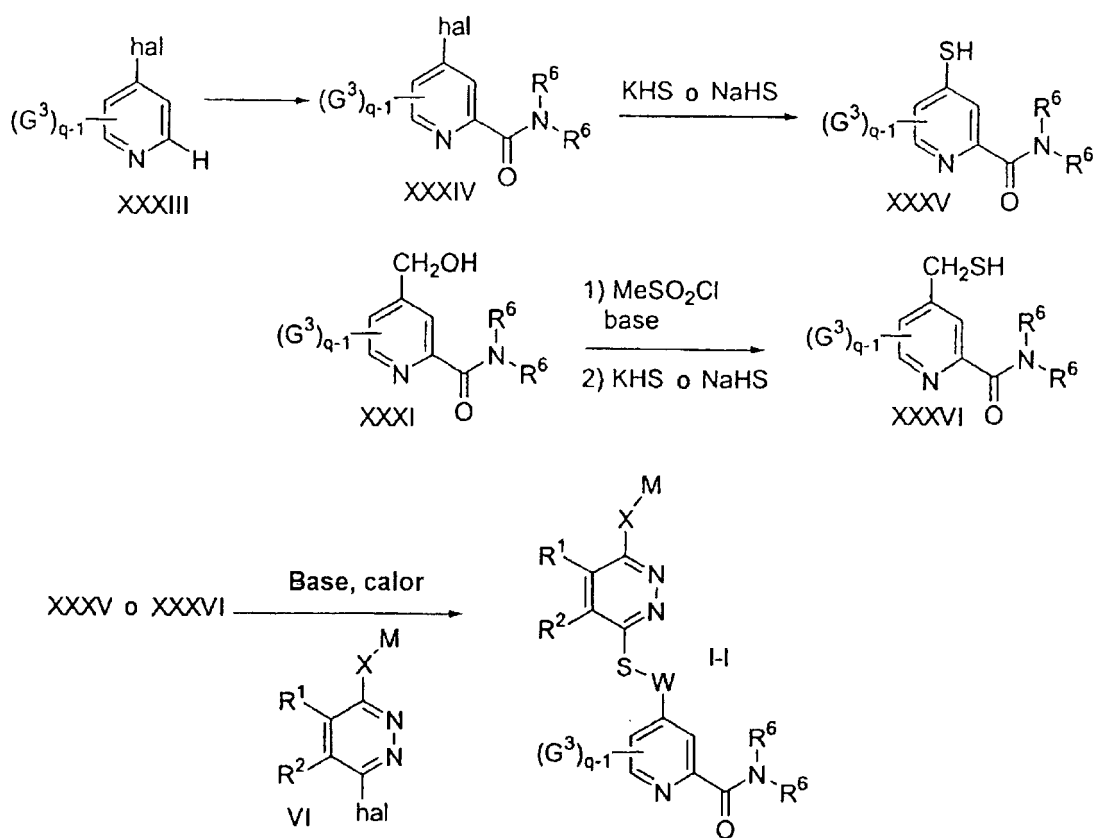
Los compuestos de fórmula I-H en la que R^1 , R^2 , M , X , R^6 , q y G^3 son como se ha definido anteriormente se preparan convenientemente por una secuencia de reacción como la que se muestra en el Procedimiento H. Por lo tanto, se usan los procedimientos descritos en Martin, I.; Anvelt, J.; Vares, L.; Kuehn, I.; Claesson, A. Acta Chem. Scand. 1995, 49, 230-232 o los de los procedimientos D o E anteriores utilizando el éster piridina-4-carboxílico fácilmente disponible XXX en vez de I-D-1 para convertir XXX en XXXI. Después, se realiza la reducción del éster como se ha descrito anteriormente por Martin, y col. con un agente reductor moderado tal como NaBH_4 de tal forma que el sustituyente de amida se deja inalterado para producir el alcohol XXXII. Después, este alcohol se calienta con una base tal como DBU o CsCO_3 con la halopiridazina VI del procedimiento A en condiciones anhidras para producir el compuesto de la invención con la fórmula I-H.

Procedimiento H



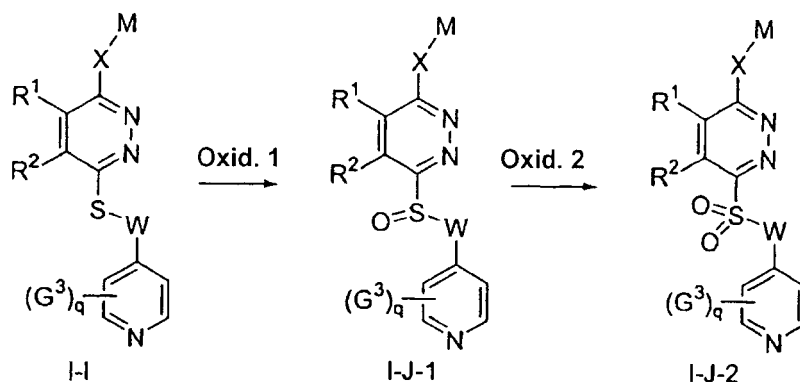
Procedimiento General I

Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I-I en la que R^1 , R^2 , M, X, R^6 , c y G^3 son como se ha definido anteriormente y W es un enlace o $-\text{CH}_2-$ se preparan convenientemente por una secuencia de reacción como la que se muestra en el Procedimiento I. Este procedimiento es especialmente útil cuando q es 1 y XXXIII es 4-cloropiridina. Como alternativa, en este procedimiento pueden usarse otras 4-halopiridinas tales como 4-fluoropiridina o 4-bromopiridina. Por lo tanto, las 4-halopiridinas XXXIII fácilmente disponibles se convierten en los intermedios de fórmula XXXIV usando los procedimientos generales de los procedimientos D o E anteriores usando I-D-1 en vez de la 4-halopiridina. La reacción de XXXIV con hidrogenosulfuro de potasio o sodio produce un tiol que tiene la fórmula XXXV. Como alternativa, la función alcohol del intermedio XXXII del procedimiento H se convierte en un grupo saliente por reacción con cloruro de metanosulfonilo y una base adecuada tal como trietilamina en condiciones frías de tal forma que la formación de material polimérico se minimiza y el intermedio resultante se hace reaccionar con hidrogenosulfuro de potasio o sodio para producir un tiol que tiene la fórmula XXXVI. El tiol que tiene la fórmula XXXV o la fórmula XXXVI se hace reaccionar con el intermedio VI del procedimiento A y una base adecuada tal como diisopropilammina o CsCO_4 en DMF u otro disolvente anhidro adecuado o en ausencia de disolvente para producir I-D-9.

Procedimiento I*Procedimiento General J*

Los compuestos de la invención tales como los que tienen la fórmula I-J-1 o I-J-2 en la que R^1 , R^2 , M, X, W y G^3 son como se ha definido anteriormente y que tienen un sulfóxido o sulfona dentro de la estructura se preparan convenientemente por una secuencia de reacción como la que se muestra en el Procedimiento J. La reacción de compuestos de esta invención que contienen un grupo tioéter como parte de un sustituyente G^1 , G^3 , o G^4 o como parte de Y como se muestra en la estructura representativa I-I del Procedimiento I pueden convertirse en los compuestos de la invención con un resto sulfóxido tal como I-J-1 por tratamiento con un equivalente de ácido m-cloroperbenzoico en cloruro de metileno o cloroformo (MCPBA, Synth. Commun., 26, 10, 1913-1920, 1996) o por tratamiento con peryodato sódico en metanol/agua entre 0°C y la temperatura ambiente (J. Org. Chem., 58, 25, 6996-7000, 1993). Los productos secundarios esperados que constan de mezclas de diversos N-óxidos y la sulfona I-J-2 pueden retirarse por cromatografía. La sulfona I-J-2 se obtiene mediante el uso de un equivalente adicional de MCPBA o preferiblemente mediante el uso de permanganato potásico en ácido acético/agua (Eur. J. Med. Chem. Ther., 21, 1, 5-8, 1986) o mediante el uso de peróxido de hidrógeno en ácido acético (Chem. Heterocicl. Compd., 15, 1085-1088, 1979). En los casos en los que los N-óxidos indeseados se convierten en un producto significativo, pueden convertirse de nuevo en los sulfóxidos o sulfonas deseadas por hidrogenación en etanol/ácido acético con catalizadores de paladio sobre carbono (Yakugaku Zasshi, 69, 545-548, 1949, Chem. Abstr. 1950, 4474).

Procedimiento J

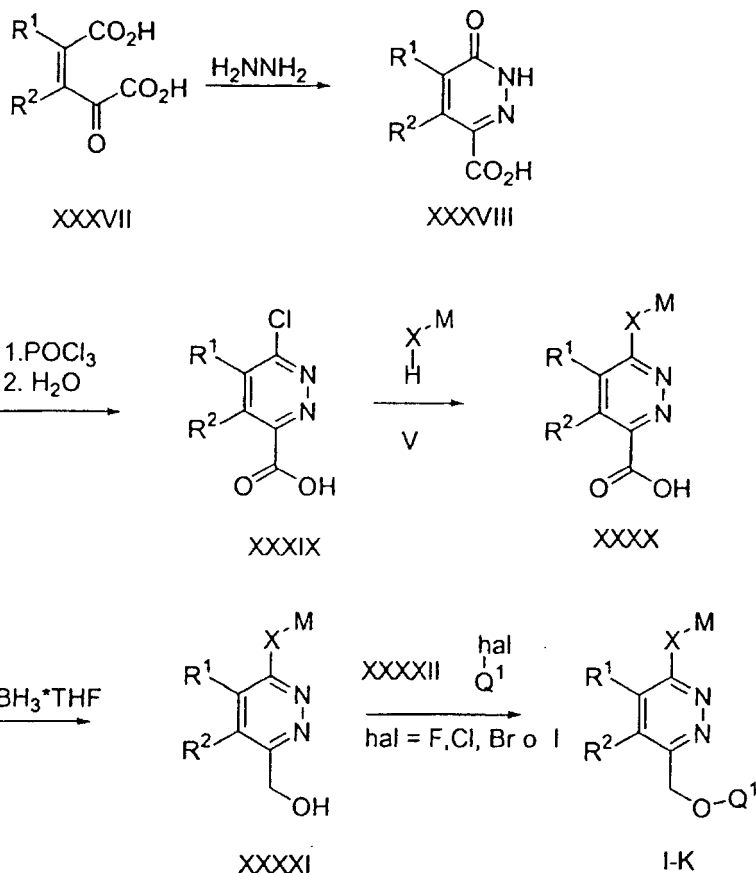


Procedimiento General K

Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I-K en la que R^1 , R^2 , M, X y Q^1 son como se ha definido anteriormente se preparan convenientemente por una secuencia de reacción como la que se muestra en el Procedimiento K. Un especialista en la técnica prepara los materiales de partida de estructura XXXVII por procedimientos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, XXXVII, donde R^1 y R^2 junto con los carbonos a los que están unidos forman un tiofeno 2,3-sustituido, furano, pirrol, ciclopentadienilo, oxazol o tiazol, se prepara usando la química general dada en J. Org. Chem., 1981, 46, 211 e hidrolizando el éster terc-butílico formado inicialmente con ácido trifluoroacético. El material de partida de pirazol puede prepararse haciendo reaccionar ácido 2-oxo-3-pentin-1,5-dioico (J. Chem. Phys. 1974, 60, 1597) con diazometano. El material de partida en el que R^1 y R^2 junto con los carbonos a los que están unidos forman un fenilo se prepara por los procedimientos de Cymerman-Craig y col., Aust. J. Chem. 1956, 9, 222, 225. Los compuestos de fórmula XXXVII en los que R^1 y R^2 son alquilo inferior se preparan convenientemente de acuerdo con los procedimientos dados en la patente CH 482415 (Chem. Abstr. 120261u, 1970). El diácido en bruto de fórmula XXXVII se trata posteriormente con hidrazina para formar la piridazinona XXXVIII (para las condiciones de reacción específicas, véase Vaughn, W. R.; Baird, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1946 68 1314). La piridazinona XXXVIII se trata con un agente de cloración tal como oxiclورو de fósforo para producir una especie intermedia de dicloro que experimenta hidrólisis después del tratamiento acuoso para formar la cloropiridazina XXXIX. El cloroácido XXXIX se trata con un nucleófilo de fórmula V en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como DMF o en ausencia de un disolvente. El ácido resultante XXXX se reduce con un agente reductor tal como $BH_3 \cdot THF$ de acuerdo con el procedimiento de Tilley, J. W.; Coffen D. L. Schaer, B. H.; Lind, J. J. Org. Chem. 1987 52 2469. El producto de alcohol XXXXI se hace reaccionar con una base y 4-halo-piridilo opcionalmente sustituido, 4-halopirimidilo opcionalmente sustituido o 4-halo-piridazilo opcionalmente sustituido (XXXXII) para formar el compuesto de la invención de fórmula I-K (para las condiciones de reacción específicas, véase Barlow, J. J.; Block, M. H.; Hudson, J. A.; Leach, A.; Longridge, J. L.; Main, B. g.; Nicholson, S. J. Org. Chem. 1992 57 5158).

(Esquema pasa a página siguiente)

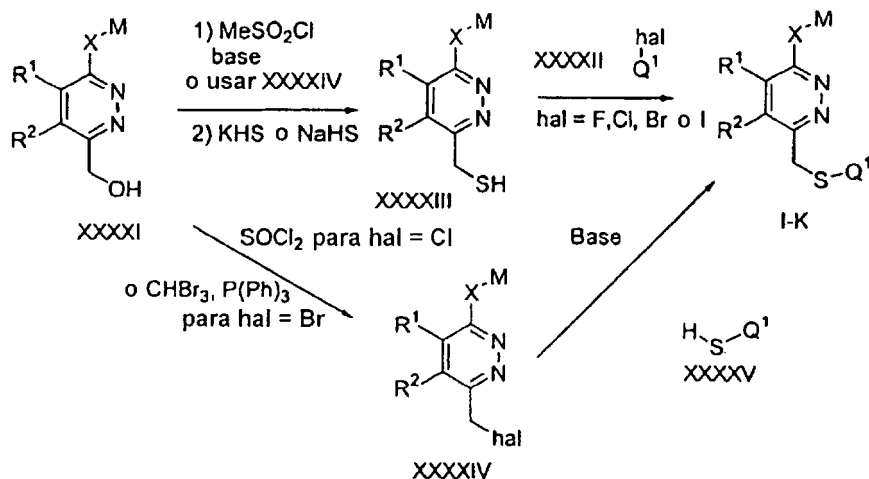
Procedimiento K



Procedimiento General L

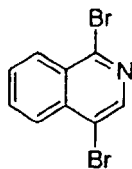
Los compuestos de la invención que tienen la fórmula I-L en la que R^1 , R^2 , M, X y Q^1 son como se ha definido anteriormente se preparan convenientemente por una secuencia de reacción como la que se muestra en el Procedimiento L. Por lo tanto, el alcohol de fórmula XXXXI del procedimiento K se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada seguido de hidrogenosulfuro de potasio o sodio para producir el tiol XXXXIII. Después, el tiol se hace reaccionar con la 4-halopiridina XXXXII del procedimiento K en presencia de una base adecuada tal como trietilamina para producir el compuesto de la invención I-K. Como alternativa, XXXXI se convierte en el intermedio de halo de fórmula XXXXIV por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica y el haluro se hace reaccionar con el tiol XXXXV para producir I-K. El intermedio XXXXIV también puede convertirse en el intermedio XXXXIII por tratamiento con KHS o NaHS. Los reactivos XXXXV están disponibles en el mercado tales como 4-mercaptopiridina o pueden prepararse por un especialista en la técnica tal como por el procedimiento I anterior.

Procedimiento L



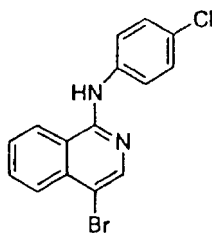
Experimental

Ejemplo de Referencia 1

5 *Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridiltio)isoquinolina*

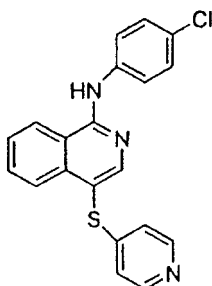
Etapa 1

20 *Preparación de Intermedio A:* Una mezcla de 2,90 g, 19,07 mmol de isocarboestirilo y 14,40 g, 33,68 mmol de pentabromuro de fósforo se dejó fundir a 140°C. El fundido se convirtió en un líquido de color rojo y después de aproximadamente 10 minutos la mezcla de reacción solidificó y se enfrió. La mezcla de reacción se trituro y se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido resultante se filtró y se secó al aire. Peso 5,50 g, rendimiento del 96%, p.f. = 94-96°C. R_f = 0,66 en acetato de etilo al 40% en hexanos.



Etapa 2

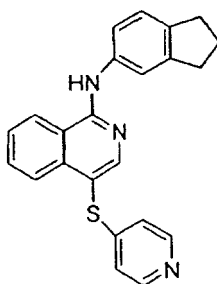
40 Una mezcla de 1,00 g, 3,49 mmol de 1,4-dibromoisquinolina (Intermedio A) de la etapa 1 y 4-cloro-anilina se fundió a 140°C. La mezcla de reacción convirtió en un líquido de color rojo oscuro y después de aproximadamente 10 minutos la mezcla de reacción solidificó y finalizó. La mezcla de reacción se desmenuzó, se trituro con una mezcla 50/50 de metanol/THF y después se filtró y se secó al aire sin purificación adicional. Peso 0,75 g, 64,4%, p.f. = 260-263°C. R_f = 0,58 en 40% acetato de etilo en hexanos.



Etapa 3

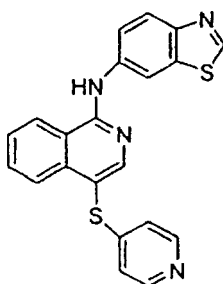
60 Una mezcla de 0,05 g, 0,1498 mmol de 1-(4-cloroanilina)-4-bromoisquinolina y 0,02 g, 0,18 mmol de 4-mercaptopiridina se combinó y se mezcló a 140°C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se purificó en una placa prep. de 1000 micrómetros usando metanol al 5% en hexanos como disolvente. Peso 0,0103 g, rendimiento del 19%, p.f. 192-195°C. R_f = 0,50 en 40% acetato de etilo en hexanos.

Ejemplo de Referencia 2

Preparación de 1-(indan-5-ilamino)-4-(4-piridiltio)isoquinolina

El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo I se usó para preparar el compuesto del título usando 5-aminoindana en vez de 4-cloroanilina en la etapa 2. P.f. 100-103°C, TLC R_f 0,40 (acetato de etilo al 40% en hexanos).

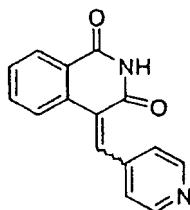
Ejemplo de Referencia 3

Preparación de 1-(benzotiazol-6-ilamino)-4-(4-piridiltio)isoquinolina

El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo I se usó para preparar el compuesto del título usando 6-aminobenzotiazol en vez de 4-cloroanilina en la etapa 2.

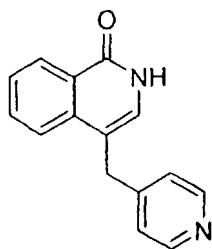
TLC R_f 0,36 (metanol al 5%/cloruro de metileno); EM = 387.

Ejemplo de Referencia 4

Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(4-piridilmetil)isoquinolina

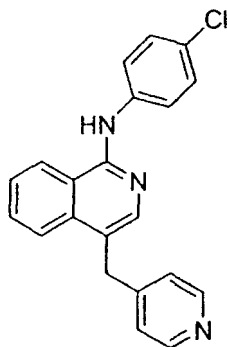
Etapa 1

Una mezcla de homoftalimida (770 mg, 4,78 mmol), 4-piridinacarboxaldehído (0,469 ml, 4,78 mmol) y piperidina (0,5 ml) en ácido acético (25 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. El producto sólido se retiró por filtración, se lavó con agua (4 x 10 ml) y se secó al vacío para producir 920 mg (3,67 mmol, rendimiento del 77%) de una mezcla de isómeros Z y E del compuesto anterior. Señales de protones complejas por ¹H RMN (DMSO-d₆) mostradas en la región aromática debido a la existencia de isómeros E y Z. EM ES 251 (M+H)⁺, 252 (M+2H)⁺.



Etapa 2

A una suspensión del material de partida (1,70 g, 6,8 mmol) en metanol (250 ml) a 0°C se le añadió lentamente borohidruro sódico (3,0 g, 79 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta y la agitación se continuó durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla resultante se concentró para retirar el disolvente. Al residuo se le añadió agua con hielo (100 ml) y el pH se ajustó a 2 con una solución 2 N de HCl. Se agitó durante 10 minutos y se añadió NaOH 2 N hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 11. La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:10 v/v de metanol-diclorometano) para producir 400 mg del compuesto del título en forma de un sólido (1,70 mmol, rendimiento del 25%). ¹H RMN (MeOH-d₄) de 8,33 a 8,39 (m, 4H), de 7,50 a 7,68 (m, 3H), 7,30-7,31 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,15 (s, 2H); *EM* ES 237 (M+H)⁺, 238 (M+2H); *TLC* (1:10 v/v de metanol-diclorometano) R_f = 0,40.

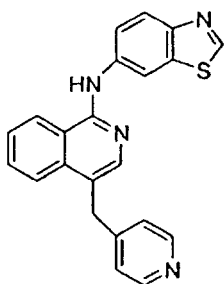


Etapa 3

Una mezcla de 4-cloroanilina (178 mg, 1,40 mmol), pentaóxido de fósforo (396 mg, 1,40 mmol) y clorhidrato de trietilamina (193 mg, 1,40 mmol) se calentó y se agitó en atmósfera de argón a 200°C durante 1,5 h o hasta que se formó un fundido homogéneo. Al fundido se le añadió el material de partida (82 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 200°C durante 2 h. La masa sólida resultante de color negro se enfrió a 100°C. Se añadieron metanol (5 ml) y agua (10 ml) y la mezcla de reacción se sonicó hasta que la masa de color negro se hizo soluble. Se añadió diclorometano (40 ml) y se añadió amoniaco concentrado (~2 ml) para ajustar la mezcla a pH = 10. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación con una placa de TLC preparativa (1:10 v/v de metanol-diclorometano) produjo 26 mg (0,08 mmol, rendimiento del 22%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (MeOH-d₄) 8,37 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,86 (s, 1H), de 7,55 a 7,77 (m, 5H), de 7,27 a 7,33 (m, 4H), 4,31 (s, 2H); *EM* ES 346 (M+H)⁺; *TLC* (1:10 v/v de metanol-diclorometano) R_f = 0,45.

Ejemplo de Referencia 5

Preparación de 1-(benzotiazol-6-ilamino)-4-(4-piridilmetil)-isoquinolina

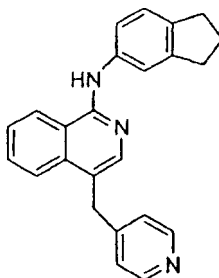


ES 2 320 525 T3

El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 se usó para preparar el compuesto del título usando 6-aminobenzotiazol en vez de 4-cloroanilina en la etapa 3. 1H RMN (MeOH- d_4) 9,08 (s, 1H), de 8,37 a 8,59 (m, 4H), de 7,79 a 8,01 (m, 2H), de 7,60 a 7,78 (m, 4H), 7,30 (d, 2H), 4,34 (s, 2H); EM ES 369 (M+H) $^+$; TLC (1:4 v/v de hexano-acetato de etilo) R_f = 0,20.

Ejemplo de Referencia 6

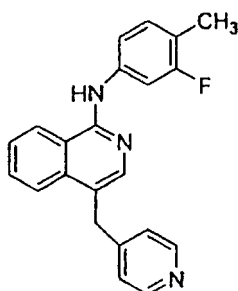
Preparación de 1-(indan-5-ilamino)-4-(4-piridilmetil)-isoquinolina



El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 se usó para preparar el compuesto del título usando 5-aminoindano en vez de 4-cloroanilina en la etapa 3. 1H RMN (MeOH- d_4) 8,35 (m, 3H), de 7,46 a 7,77 (m, 5H), de 7,15 a 7,27 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), de 2,87 a 2,90 m, 4H), de 2,05 a 2,10 (m, 2H); EM ES 352 (M+H) $^+$; TLC (1:4 v/v de hexano-acetato de etilo) R_f = 0,25.

Ejemplo de Referencia 7

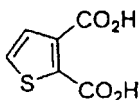
Preparación de 1-(3-fluoro-4-metilfenilamino)-4-(4-piridilmetil)-isoquinolina



El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 4 se usó para preparar el compuesto del título usando 3-fluoro-4-metilfenilamina en vez de 4-cloroanilina en la etapa 3. 1H RMN (MeOH- d_4) 8,34 (d, 3H), 7,87 (s, 1H), de 7,54 a 7,69 (m, 4H), de 7,10 a 7,31 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); EM ES 344 (M+2H) $^+$; TLC (1:4 v/v de hexano-acetato de etilo) R_f = 0,20,

Ejemplo de Referencia 8

Preparación de 4-(4-clorofenilamino)-7-(4-piridilmetoxi)tieno-[2,3-d]piridazina



Etapas 1

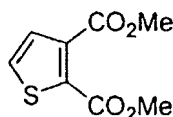
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y de 2 l seco se equipó con un agitador mecánico y un embudo de adición. Al matraz se le añadió ácido 2-tiofenocarboxílico (25 g, 195 mmol) en THF anhidro (500 ml) en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco-isopropanol y se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió gota a gota *n*-Butil litio en hexanos (2,5 M, 172 ml) durante 30 min. La reacción se mantuvo a -78°C durante una hora más con agitación y después se puso en una atmósfera de dióxido de carbono seco. Con la adición del dióxido de carbono la reacción se volvió espesa. La reacción permaneció a -78°C durante una hora más antes de calentarse a -10°C. La reacción se interrumpió con HCl 2 N (213 ml) y se dejó que alcanzara la ta. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) se concentraron

ES 2 320 525 T3

por evaporación rotatoria. El sólido de color pardo se cristalizó en isopropanol caliente y se secó durante una noche al vacío. Se obtuvo el ácido tiofeno-2,3-dicarboxílico deseado (27,3 g, 159 mmol; rendimiento del 82%); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 7,69 (d, $J = 1,5$, 1), 7,38 (d, $J = 4,8$, 1); $ES\ EM\ (M+H)^+ = 173$; TLC (Cloroformo-MeOH-agua, 6:4:1); $R_f = 0,74$.

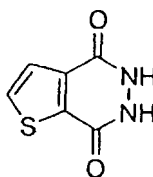
Etapa 1A

Como alternativa, se ha usado ácido 3-tiofenocarboxílico en vez de ácido 2-tiofenocarboxílico en la etapa 1 para producir el mismo producto.



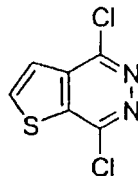
Etapa 2

Un matraz de fondo redondo de 1 l se equipó con una barra de agitación y un condensador de reflujo. Al matraz se le añadió el producto de la etapa 1 (62 g, 360 mmol) en MeOH (500 ml) con una cantidad catalítica de H_2SO_4 (~5 ml). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. La reacción se enfrió a ta y se concentró por evaporación rotatoria. La mezcla de color pardo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 80:20 a 60:40 de Hexano-EtOAc). Se obtuvo el tiofeno-2,3-dicarboxilato de dimetilo deseado (21,2 g, 106 mmol; rendimiento del 31%); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 7,93 (d, $J = 4,8$, 1), 7,35 (d, $J = 4,8$, 1), 3,8 (d, $J = 1$, 6); $ES\ EM\ (M+H)^+ = 201$; TLC (Hexano-EtOAc, 70:30); $R_f = 0,48$.



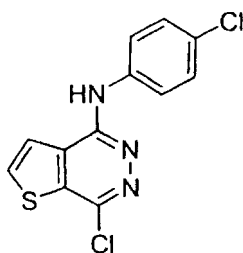
Etapa 3

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se equipó con una barra de agitación y un condensador de reflujo. Al matraz se le añadieron el producto de la etapa 2 (16 g, 80 mmol), hidrazina hidrato (6,6 ml, 213 mmol) y EtOH (77 ml) y se calentó a reflujo durante 2,5 h. La reacción se enfrió a ta y se concentró por evaporación rotatoria. Se añadió agua (50 ml) y el filtrado se separó de los sólidos insolubles. La fase acuosa se concentró por evaporación rotatoria para dar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se secó en un horno de vacío durante una noche a 50°C . Se obtuvo la tieno [2,3-d]piridazin-4,7-diona deseada (12 g, 71 mmol; rendimiento del 89%); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 7,85 (d, $J = 5,1$, 1), 7,42 (d, $J = 5,1$, 1); $ES\ EM\ (M+H)^+ = 169$; TLC (diclorometano-MeOH, 60:40); $R_f = 0,58$.



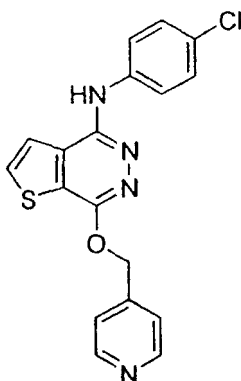
Etapa 4

Preparación del Intermedio B: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se equipó con una barra de agitación y un condensador de reflujo. Al matraz se le añadieron el producto de la etapa 3 (2,5 g, 14,8 mmol), oxícloruro de fósforo (45 ml, 481 mmol) y piridina (4,57 ml, 55 mmol) y se calentó a reflujo durante 2,5 h. La reacción se enfrió a ta y se vertió sobre hielo. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (4 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron por evaporación rotatoria para dar un sólido de color amarillo oscuro. Se obtuvo la 4,7-diclorotieno[2,3-d]piridazina deseada (Intermedio B; 1,5 g, 7,3 mmol; rendimiento del 49%); p.f. = $260-263^\circ\text{C}$; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 8,55 (d, $J = 5,7$, 1), 7,80 (d, $J = 5,7$, 1); $ES\ EM\ (M+H)^+ = 206$; TLC (hexano-EtOAc, 70:30); $R_f = 0,56$. Véase también Robba, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1967, 4220-4235.



Etapa 5

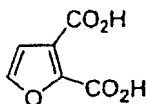
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se equipó con una barra de agitación y un condensador de reflujo. Al matraz se le añadieron el producto de la etapa 4 (7,65 g, 37,3 mmol) y 4-cloroanilina (4,76, 37,3 mmol) en EtOH (75 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de 3 h, precipitó de la reacción un sólido de color naranja. La reacción se enfrió a ta y el sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano. Se obtuvo la 7-cloro-4-(4-clorofenilamino) tieno[2,3-d]piridazina deseada (6,5 g, 21,9 mmol; rendimiento del 60%); p.f. = 139-142°C; ES EM (M+H)⁺ = 297; TLC (Hexano-EtOAc, 60:40); R_f = 0,48.



Etapa 6

Un matraz de fondo redondo de 150 ml se equipó con una barra de agitación y un condensador de reflujo. Al matraz se le añadieron el producto de la etapa 5 (0,33 g, 1,1 mmol) y 4-piridilcarbinol (1,2 g, 11,2 mmol) en DBU (2,5 ml, 16,7 mmol) y la mezcla se calentó a 125°C durante 24 horas. A la mezcla se le añadió EtOAc (10 ml) mientras permanecía caliente y después la reacción se vertió en agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron por evaporación rotatoria. La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano-metanol-acetona, 90:5:5) para dar un sólido de color amarillo pálido. Se obtuvo el compuesto del título deseado (0,03 g, 0,08 mmol; rendimiento del 7,3%); p.f. = 203-205°C desc.; ES EM (M+H)⁺ = 369; TLC (diclorometano-metanol-acetona, 95:2,5:2,5); R_f = 0,56.

Ejemplo de Referencia 9

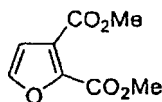
Preparación de 4-(4-clorofenilamino)-7-(4-piridilmetoxi)furo[2,3-d]piridazina

Etapa 1

Se introdujo *n*-Butil litio (2,5 M en hexanos, 196 ml, 491 mmol) en un matraz de 3 bocas de 3 l equipado con un embudo de adición, entrada de argón y agitador mecánico. La mezcla se diluyó con THF seco (500 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota ácido 3-furoico (25 g, 223 mmol) en forma de una solución en THF (500 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h, momento en el que se burbujeó dióxido de carbono seco a través de la mezcla de reacción durante 1 h. Después de calentar gradualmente a -10°C, la suspensión de color blanco espesa resultante se trató con

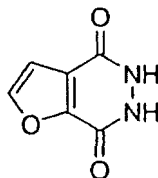
ES 2 320 525 T3

HCl acuoso (2 N, 446 ml). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir ácido furan-2,3-dicarboxílico en bruto en forma de un sólido de color naranja (44 g) que se usó sin purificación adicional. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, d_6 -acetona) δ 7,06 (d, $J = 1,7$, 1), 7,97 (d, $J = 1,7$, 1), 10,7 (s a, 2H); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 6:4:1) $R_f = 0,56$.



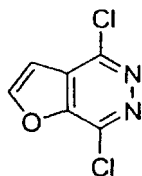
Etapa 2

Un matraz de fondo redondo de 500 ml seco se equipó con una barra de agitación y una entrada de argón. El matraz se cargó con el diácido en bruto preparado en la Etapa 1 (44 g) disuelto en MeOH (250 ml). A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (80 ml, 630 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15,5 h, la solución se concentró para dar un aceite y se añadió sílice (5 g). La mezcla se suspendió en MeOH (100 ml) y los volátiles se retiraron. Se repitieron dos veces más la suspensión en MeOH (100 ml) y la retirada de los volátiles. El residuo se aplicó directamente a la parte superior de una cromatografía ultrarrápida y se eluyó con 60:40 de hexanos/EtOAc para producir furan-2,3-dicarboxilato de dimetilo en forma de un aceite de color naranja (38 g, 93% para la Etapa 1 y la Etapa 2 combinadas). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,81 (s, 3), 3,86 (s, 3), 6,71 (d, $J = 2,8$, 1), 7,46 (d, $J = 2,8$, 1); TLC (60:40 de hexanos/EtOAc) $R_f = 0,46$.



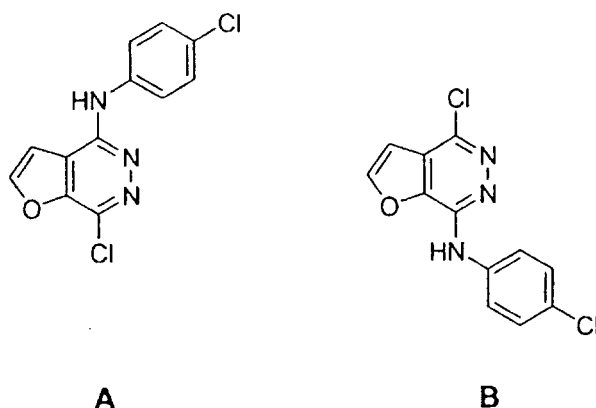
Etapa 3

Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una entrada de argón, un condensador de reflujo y una barra de agitación se cargó con furan-2,3-dicarboxilato de dimetilo (44 g, 236 mmol) disuelto en EtOH (250 ml). A la solución se le añadió hidrazina hidrato (N_2H_4 al 55%, 40 ml, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Precipitó lentamente un sólido de color amarillo durante el transcurso de 5,5 h, momento en el que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida para formar una pasta de color amarillo que se suspendió en agua y se filtró. El sólido de color amarillo se lavó con agua y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una entrada de argón, un condensador de reflujo y una barra de agitación. El sólido se suspendió en HCl acuoso (2 N, 200 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de calentar durante 4 h, la suspensión de color naranja se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó minuciosamente con agua y se secó al vacío para producir 4,7-dioxo[2,3-*d*]fuopiridazina en forma de un sólido de color naranja (21,5 g, 60%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,00 (d, $J = 2,1$, 1), 8,19 (d, $J = 2,1$, 1H), 11,7 (s a, 2H).



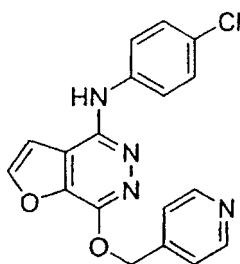
Etapa 4

Preparación de Intermedio C: Un matraz de fondo redondo de 1 l se equipó con un condensador de reflujo, una barra de agitación y una entrada de argón. El furano de la Etapa 3 (15,5 g, 102 mmol) se añadió a una mezcla de oxícloruro de fósforo (300 ml) y piridina (30 ml) y la suspensión de color naranja resultante se calentó a reflujo. Después de calentar la mezcla de reacción durante 4 h, los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se vertió sobre hielo y la mezcla acuosa se extrajo con CHCl_3 (4 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir 4,7-dicloro[2,3-*d*]fuopiridazina (Intermedio C, 11,3 g, 59%) en forma de un sólido de color naranja-rojo que se usó sin purificación adicional. TLC (hexanos/EtOAc) $R_f = 0,352$; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,40 (d, $J = 2,0$, 1), 8,63 (d, $J = 2,0$, 1).



Etapa 5

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se equipó con una barra de agitación, una entrada de argón y un condensador de reflujo y se cargó con el producto de la Etapa 4 (1,50 g, 7,98 mmol) disuelto en etanol (40 ml). A esta mezcla se le añadió cloroanilina (1,02 g, 7,98 mmol) y la suspensión resultante se calentó a reflujo. Después de calentar durante 4 h, la mezcla se concentró por evaporación rotatoria. El sólido en bruto de color naranja se aplicó a la parte superior de una columna ultrarrápida y se eluyó con 97:3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ para producir una mezcla de 4-cloro-7-[N-(4-clorofenil)amino][2,3-*d*]fuopiridazina y 7-cloro-4-[N-(4-clorofenil)amino]-[2,3-*d*]fuopiridazina en forma de un polvo de color amarillo (1,2 g, 55%). TLC (97:3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $R_f = 0,7$; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ isómero principal (A) 7,40 (d, $J = 8,9, 2$), 7,45 (d, $J = 2,0, 1$), 7,87 (d, $J = 9,2, 2$), 8,34 (d, $J = 2,0, 1$) 9,62 (s, 1); isómero secundario (B) 7,28 (d, $J = 2,0, 1$), 7,40 (d, $J = 8,9, 2$), 7,87 (d, $J = 9,2, 2$), 8,48 (d, $J = 2,1, 1$), 9,88 (s, 1).



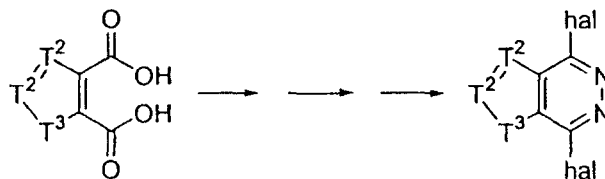
Etapa 6

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se equipó con una entrada de argón, una barra de agitación y un condensador de reflujo. El producto de la etapa 5 (400 mg, 1,4 mmol) se combinó con 4-piridilcarbinol (782 mg, 7,17 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,5 ml 16,7 mmol) y la suspensión se calentó a 125°C. Después de agitar durante 24 h, la reacción se enfrió, se aplicó directamente a la parte superior de una columna ultrarrápida y se eluyó con 95:5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. El aceite de color amarillo resultante se cromatografió de nuevo en las mismas condiciones para producir el compuesto del título como parte de una mezcla de tres componentes. La separación por HPLC (columna C_{18} , gradiente de 10:90 a 100:0 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) formó el compuesto del título en forma de sólido de color blanquecino (13,7 mg, 3%). TLC (95:5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,19; $P.F.$ 198°C; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,60 (s, 2), 6,6 (d, $J = 2,1, 1$), 7,18-7,20 (m, 2), 7,35-7,43 (m, 6), 7,66 (d, $J = 2,1, 1$) 8,54 (d, $J = 5,6, 2$).

Etapas 5A y 6A

Como alternativa, se usa 4,7-dibromo[2,3-*d*]fuopiridazina (Intermedio G mostrado a continuación) para preparar el compuesto del título siguiendo la etapa 5 pero usando el intermedio de dibromo en vez del intermedio de dicloro. La Etapa 6A se realiza fundiendo juntos los dos componentes en presencia de CsCO_4 en lugar de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. El producto en bruto se purifica como se ha indicado anteriormente.

Intermedios D a G: Preparación de otras 3,6-dihalopiridazinas 4,5-condensadas bicíclicas

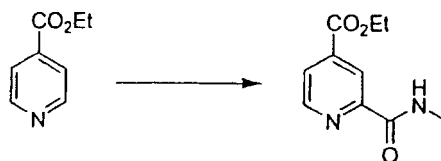


Se usan los procedimientos generales del ejemplo 9, etapas 2 a 4, pero usando el ácido heterociclodicarboxílico apropiado en vez del ácido furan-2,3-dicarboxílico para producir las dicloropiridazinas sustituidas D a G que se encuentran en la siguiente tabla. La dibromofuopiridazina G se preparó usando las etapas 2-3 del ejemplo 9 y después realizando la etapa 4' como se indica a continuación: a 0,50 g (3,287 mmol) del producto de la etapa 3 se le añadieron 2,83 g (6,57 mmol) de pentabromuro de fósforo. Esto se calentó a 125°C. A aproximadamente 115°C, la mezcla de reacción se fundió y después solidificó de nuevo antes de alcanzar 125°C. La mezcla de reacción se enfrió y el residuo sólido se trituró y se vertió sobre agua enfriada con hielo. Después, el sólido resultante se filtró y se secó al vacío. Peso = 0,75 g (rendimiento del 82%). En algunos casos, las dicloropiridazinas son materiales conocidos, como se indica por la referencia dada. Todos estos dihaloheterociclos pueden usarse para preparar los compuestos reivindicados por la invención.

TABLA

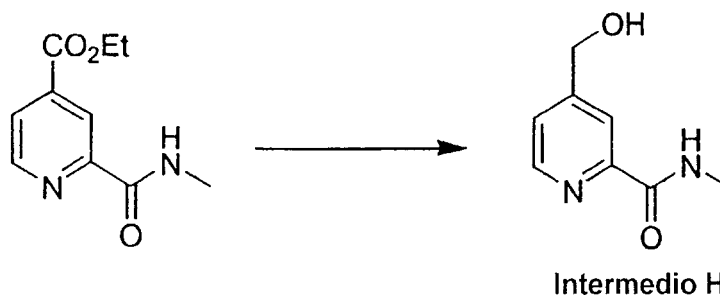
D		Se preparó de acuerdo con los procedimientos de: Robba, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 263, 1966, 1385-1387 ¹ H RMN (DMSO-d ₆) 9,94 (s, 1); ES EM (M+H) ⁺ = 207
E		Se preparó: ¹ H RMN (DMSO-d ₆) 8,85 (s, 1); ES EM (M+H) ⁺ = 189
F		Puede prepararse usando los procedimientos de: Robba, M., y col.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1967, 4220-4235
G		TLC R _f 0,76 (MeOH al 5%/cloruro de metileno)

Intermedio H: Preparación de (2-metilaminocarbonil-4-piridil)metanol



Etapa 1

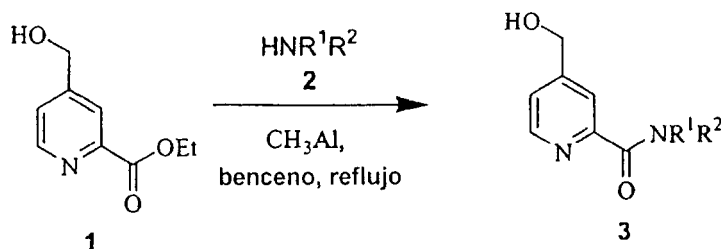
Una solución agitada de isonicotinato de etilo (250 ml, 1,64 mol) y ácido sulfúrico concentrado (92 ml, 1,64 mol) en N-metilformamida (2,0 l) se enfrió a 6°C con un baño de hielo. Se añadió sulfato de hierro (II) heptahidrato (22,8 g, 0,0812 mol, molido con un mortero y una mano de mortero), seguido de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (56 ml, 0,492 mol). Las adiciones de sulfato de hierro (II) y peróxido de hidrógeno se repitieron cuatro veces más, mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 22°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante treinta minutos, se añadió una solución de citrato sódico (2 l, 1 M) (el pH de la mezcla resultante era de aproximadamente 5). La mezcla se extrajo con diclorometano (1 l, 2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 500 ml), bicarbonato sódico acuoso al 5% (3 x 100 ml) y salmuera (500 ml). Después, la solución orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un sólido. El sólido en bruto se trituró con hexanos, se filtró, se lavó con hexanos y se secó al vacío para dar 270,35 g (79,2%) de un sólido de color amarillo pastel. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,9 (d, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,0 (dd, 1H), 4,4 (c, 2H), 2,8 (d, 3H), 1,3 (t, 3H).



Etapa 2

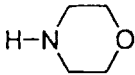
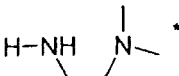
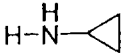
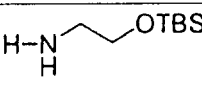
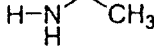
A una suspensión agitada mecánicamente del producto de la etapa 1 (51,60 g, 0,248 mol) en EtOH (1,3 l) se le añadió borohidruro sódico (18,7 g, 0,495 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La solución resultante inactivó cuidadosamente con clorhidrato de amonio acuoso saturado (2 l). Se observó desprendimiento de gas durante la inactivación. La mezcla resultante se basificó con una solución conc. de hidróxido de amonio (200 ml) a pH = 9. Después, se extrajo con EtOAc (8 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio H en forma de un aceite de color amarillo claro transparente (36,6 g, rendimiento del 89%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,74 (c, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 5,53 (t, 1H), 4,60 (d, 2H), 2,81 (d, 3H); EM m/z 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedios I a N: Procedimiento General para la Preparación de intermedios de [2-(N-Sustituido)aminocarbonil-4-piridil]metanol



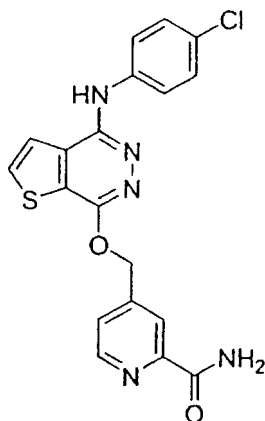
ES 2 320 525 T3

A una solución a 0°C de la amina 2 (3 equiv.) en benceno se le añadió trimetil aluminio (3 equiv.). Se observó desprendimiento de gas y después la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h (Lipton, M.F. y col. Org. Synth. Coll. Vol. 6, 1988, 492 o Levin, J.I. y col. Synth. Comm., 1982, 12, 989). Al reactivo de aluminio se le añade el carbinol 1 conocido (1 equiv., Hadri, A. E.; Leclerc, G. Heterocyclic Chem, 1993, 30, 631) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. La reacción se interrumpe con agua y se concentra. Normalmente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20/1 de EtOAc/MeOH) para producir el compuesto del título 3. Los productos finales se confirman generalmente mediante espectroscopía de CL/EM y RMN.

Ejemplo	Amina 2 Usada	Caracterización del Compuesto 3
I		(M+H) ⁺ 223 R _f = 0,17 (EtOAc al 100%)
J		(M+H) ⁺ 181 R _f = 0,2 (9:1 de EtOAc/MeOH)
K		(M+H) ⁺ 224 R _f = 0,14 (1:1 de EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
L		(M+H) ⁺ 193 R _f = 0,58 (EtOAc al 100%)
M		(M+H) ⁺ 311 R _f = 0,34 (3/2 de EtOAc/Hex)
N		(M+H) ⁺ 181 R _f = 0,46 (EtOAc al 100%)
*CH ₂ Cl ₂ se usa como disolvente en lugar de benceno.		

Ejemplo 10

Preparación de 4-(4-clorofenilamino)-7-(2-aminocarbonil-4-piridilmetoxi)tieno-[2,3-d]piridazina



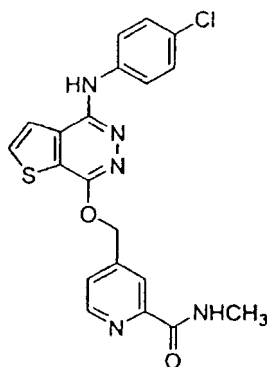
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml se equipó con una barra de agitación y un termómetro. Al matraz se le añadieron el producto del Ejemplo 8 (0,475 g, 1,29 mmol), sulfato de hierro heptahidrato (0,179 g, 0,64 mmol), formamida (11,15 ml, 281 mmol) y H₂SO₄ conc. (0,14 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a ta, momento en el que a la mezcla se le añadió gota a gota H₂O₂ (0,2 ml, 6,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más y después se calentó a 55°C durante 30 min. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 3 h y después se enfrió a ta. A la reacción se le añadió una solución acuosa de citrato sódico (0,27 M, 1 ml) y posteriormente las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron

ES 2 320 525 T3

(MgSO₄) y se concentraron por evaporación rotatoria. El sólido resultante se recogió en acetona caliente y se separó de cualquier sólido restante por filtración. Después, el filtrado se concentró por evaporación rotatoria, el residuo resultante se recogió en MeOH caliente y el sólido de color blanco se recogió por filtración. Compuesto deseado (0,014 g, 0,034 mmol; rendimiento del 2,7%); p.f. = 233°C; ES EM (M+H)⁺ = 412; TLC (diclorometano-metanol-acetona, 95:2,5:2,5); R_f = 0,20.

Ejemplo 11

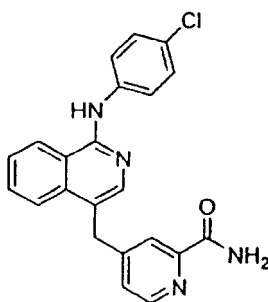
Preparación de 4-(4-clorofenilamino)-7-(2-metilaminocarbonil-4-piridilmetoxi)tieno-[2,3-d]piridazina



El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 10 se usó para preparar el compuesto del título usando metilformamida en vez de formamida: ¹H RMN (DMSO-d₆) 8,80 (d, 1), 8,62 (d, 1), 8,31 (d, 1), 8,09 (d, 2), 7,86 (d, 2), 7,65 (d, 1), 7,35 (d, 2), 5,74 (s, 2), 2,84 (d, 3); ES EM (M+H)⁺ = 426 (ES); R_f (95/2,5/2,5 de DCM/MeOH/Acetona) = 0,469.

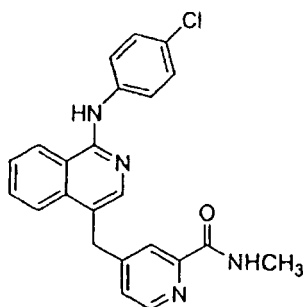
Ejemplo de Referencia 12

Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(2-aminocarbonil-4-piridilmetil)isoquinolina



El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 10 se usó para preparar el compuesto del título usando el producto del ejemplo 4 en vez del producto del ejemplo 8. El producto en bruto se purificó con una placa de TLC preparativa (1:4 v/v de hexano-acetato de etilo, rendimiento del 19%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (MeOH-d₄) 8,42 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), de 7,55 a 7,76 (m, 5H), de 7,26 a 7,36 (m, 3H), 4,34 (s, 2H); EM ES 389 (M+H)⁺; TLC (1:4 v/v de hexano-acetato de etilo) R_f = 0,44.

Ejemplo de Referencia 13

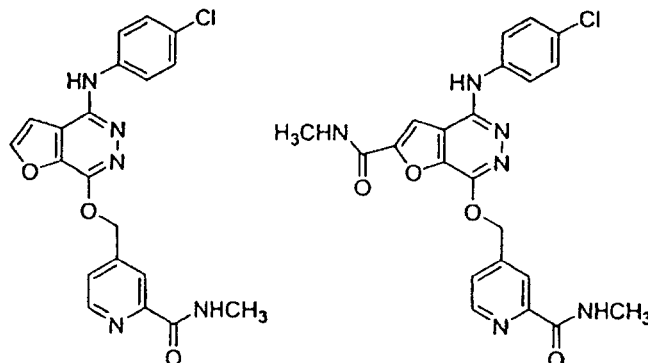
Preparación de 1-(4-clorofenilamino)-4-(2-metilaminocarbonil-4-piridilmetil)isoquinolina

El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 11 se usó para preparar el compuesto del título usando el producto del Ejemplo 4 en vez del producto del Ejemplo 8. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (2:3 v/v de hexano-acetato de etilo, rendimiento del 20%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$) 8,42 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), de 7,55 a 7,77 (m, 5H), de 7,28 a 7,36 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 2,89 (s, 3H); EM ES 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; TLC (2:3 v/v de hexano-acetato de etilo) R_f = 0,30.

Ejemplos 14 y 15

Preparación de 4-(4-clorofenilamino)-7-(2-metilaminocarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazina

y

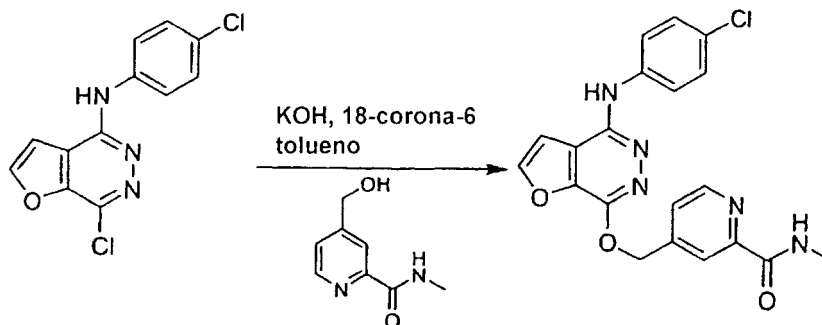
4-(4-clorofenilamino)-2-metilaminocarbonil-7-(2-metilaminocarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazina

A una suspensión del producto final del Ejemplo 9 (19,20 g, 54,4 mmol) en N-metilformamida (200 ml) y agua destilada (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota H_2SO_4 concentrado (2,9 ml, 54,4 mmol). La mezcla se agitó hasta que se convirtió en una solución transparente. A esta solución se le añadió en una porción $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,51 g, 5,43 mmol), seguido de la adición de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (HOSA, 1,84 g, 16,3 mmol). Las adiciones de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y HOSA se repitieron 11 veces a intervalos de 10 min. El ensayo de HPLC mostró el consumo de la mayor parte del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo. Se añadió una solución de citrato sódico (600 ml, 1 M, 600 mmol) con agitación vigorosa. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 10 min más. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 100 ml) y se secó al vacío a 50°C durante 16 horas. El producto en bruto (21 g) se purificó por filtración a través de una capa de gel de sílice eluyendo con CH_3OH al 5%/ CH_2Cl_2 . Los 3,7 g del producto resultante se recrystalizaron en CH_3CN (125 ml, que permaneció en ebullición durante 1,5 horas). El sólido se recogió por filtración, se lavó con CH_3CN (2 x 15 ml) y se secó al vacío a 50°C durante 16 horas. El producto final (4-(4-clorofenilamino)-7-(2-metilaminocarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazina) es un sólido de color amarillo claro (3,38 g, 15,2%). p.f. = 223-224°C.

Se aisló un subproducto principal a través de la filtración anterior con una capa de gel de sílice. La estructura del subproducto (4-(4-clorofenilamino)-2-metilaminocarbonil-7-(2-metilaminocarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazina) se caracterizó por ^1H RMN, 2D RMN, análisis elemental y EM. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,32 (s a, 1H), 8,93 (c, 1H), 8,79 (c, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 5,76 (s a, 2H), 2,81 (d, 6H). EM m/z 467 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 14A

Preparación de 4-(4-clorofenilamino)-7-(2-metilaminocarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazina - Procedimiento 2

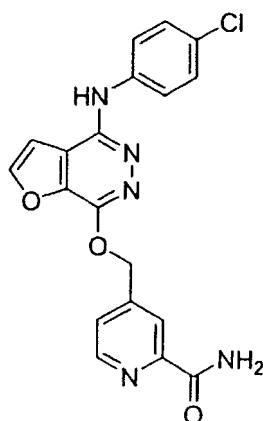


Intermedio H

A una mezcla del intermedio del Ejemplo 9, etapa 5 (10,0 g, 35,7 mmol), el intermedio H (12,4 g, 74,6 mmol) y 18-corona-6 (0,42 g, 1,59 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió en una porción polvo de KOH (4,4 g, al 85%, 66,7 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a $85 \pm 2^\circ\text{C}$ con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a esta temperatura durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución en tolueno se retiró por decantación y al residuo gomoso se le añadió agua (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente hasta que se convirtió en una suspensión de flujo libre. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 x 10 ml) y se secaron al vacío a 45°C durante 16 horas. Los sólidos de color amarillo/pardo se suspendieron en acetonitrilo (70 ml) y la suspensión se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se secaron al vacío a 45°C durante una noche. El producto del título se aisló con un rendimiento del 46% (6,73 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

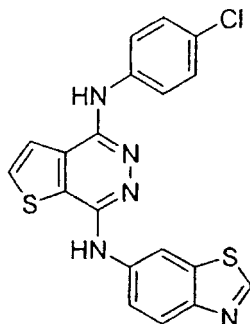
Ejemplo 16

Preparación de 4-(4-clorofenilamino)-7-(2-aminocarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazina



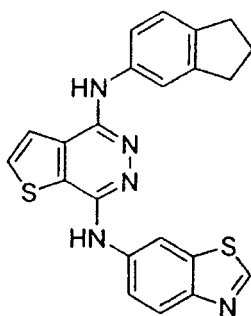
El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 14 se usó para preparar el compuesto del título usando formamida en vez de N-metilformamida. La reacción se realizó con 500 mg del producto final del Ejemplo 9 y cantidades proporcionales de disolventes y reactivos. El producto en bruto se purificó por HPLC sobre una columna C18 de 75 x 30 mm y un gradiente lineal eluyendo con acetonitrilo del 10 al 100% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% a 10 ml/min durante 10 min para producir 18 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: HPLC (columna YMC CombiScreen® C18 de 50 x 4,6 mm, gradiente lineal de acetonitrilo del 10 al 100% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% a 3 ml/min durante 5 min, detección UV a 254 nm) pico a 2,35 min; *EM* ES 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

Preparación de 4-(4-clorofenilamino)-7-(benzotiazol-6-ilamino)tieno[2,3-d]piridazina

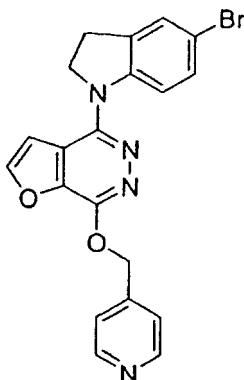
Al dicloruro del Ejemplo 8, etapa 4 (1,00 g, 4,90 mmol) se le añadieron *p*-cloroanilina (622 mg, 4,90 mmol) y alcohol etílico absoluto (10,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 95°C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado de color amarillo (2) que se había formado se filtró y se lavó con alcohol isopropílico, KOH 4,0 N, H₂O y después hexano. Después, el filtrado (2) se mezcló con 6-aminobenzotiazol (883 mg, 5,88 mmol) en 10 ml de *n*-butanol y se calentó a 150°C durante una noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de retirar el disolvente por evaporación rotatoria. El residuo se trató secuencialmente con una solución acuosa 4,0 N de KOH, se extrajo con diclorometano (50 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano al 95%/metanol como eluyente. La estructura del compuesto del título puro se confirmó por CL/EM y RMN: TLC (EtOAc al 30%/Hexanos) R_f (3) = 0,20; ¹H RMN (DMSO) δ 7,2 (dd, 3H), 7,38 (dd, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,8 (s, 1H); CL/EM m/z 410 tr = 4,21 min.

Ejemplo 18

Preparación de 4-(indan-5-ilamino)-7-(benzotiazol-6-ilamino)tieno-[2,3-d]piridazina

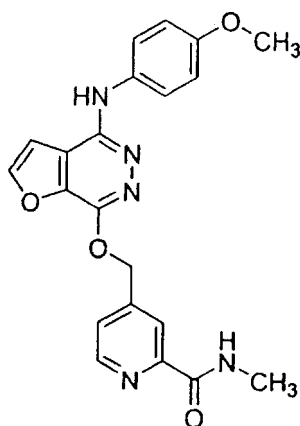
El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 17 se usó para preparar el compuesto del título usando 5-aminoindano en vez de 4-cloroanilina. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30%/hexano como eluyente. La estructura del compuesto del título puro se confirmó por CL/EM y RMN: TLC (EtOAc al 30%/Hexanos) R_f (3) = 0,20; (3) ¹H RMN (DMSO) δ 2,0 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,7 (d, 2H), 9,1 (d, 2H), CL/EM m/z 414 tr = 4,43 min.

Ejemplo 19

Preparación de 4-(5-bromoindolin-1-il)-7-(4-piridilmetoxi)furo[2,3-d]piridazina

Se calentaron a reflujo 4,7-dicloro[2,3-*d*]fuopiridazina de la etapa 4 del Ejemplo 9 (95 mg, 0,50 mmol) y 5-bromoindolina (100 mg, 0,50 mmol) en 60 ml de etanol absoluto a 95°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado que se había formado se filtró, se lavó con alcohol isopropílico, KOH 4,0 N, H₂O y hexano y después se secó. El intermedio con una pureza de aproximadamente el 95% (*tr* = 4,72, (M+H)⁺ 350) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se agitaron 4-piridilcarbinol (28 mg, 0,26 mmol) e hidruro sódico (al 60%, 50 mg, 1,25 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C en atmósfera de argón durante 20 min y después se añadieron 44 mg del intermedio anterior (0,13 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 h y se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h más y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido que se obtuvo se disolvió en 50 ml de diclorometano y se lavó con una solución de K₂CO₃ y H₂O. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (*R_f* = 0,3) sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (95:5) como eluyente. La estructura del compuesto del título puro se confirmó por CL/EM y RMN: ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,20 (m, 2H), 4,30 4,50 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,9 ~ 8,0 (m, 7 H), 8,60 (m, 2H); CL/EM (M+H)⁺ 423 *tr* = 4,49 min.

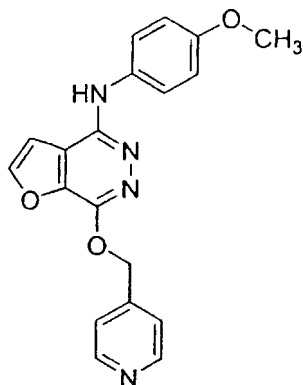
Ejemplo 20

Preparación de 4-(4-metoxifenilamino)-7-(2-metilaminocarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazina

A una suspensión de 4,7-dicloro[2,3-*d*]fuopiridazina de la etapa 4 del Ejemplo 9 (400 mg, 2,12 mmol, 1 equiv.) y *p*-anisidina (*p*-MeOC₆H₄NH₂) (260 mg, 2,12 mmol, 1 equiv.) en DME (5 ml) se le añadió agua (1 ml). La solución resultante se calentó a 50°C durante 48 h. Después de enfriar a *ta*, el precipitado de color pardo se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. La trituration del sólido de color pardo con CH₂Cl₂ formó 292 mg (50%) del intermedio 4-(4-metoxifenilamino)-7-clorofuro-[2,3-*d*]piridazina que se confirmó por CL/EM y RMN. Una suspensión de este intermedio (292 mg, 1,06 mmol, 1 equiv.), (2-metilaminocarbonil-4-piridil)metanol (Intermedio H, 529 mg, 3,18 mmol, 3 equiv.) y 18-corona-6 (42 mg, 0,16 mmol, al 15% en moles) en tolueno (4 ml) se agitó a *ta* durante 20 min. Después, se añadió KOH (178 mg, 3,18 mmol, 3 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 36 h. Después de enfriar a *ta*, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente hasta que se formó una suspensión fina de color blanco. La suspensión se filtró y se lavó con agua y éter dietílico para proporcionar 125 mg (29%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro: (M+H)⁺ 406; *R_f* = 0,50 (EtOAc al 100%).

Ejemplo 21

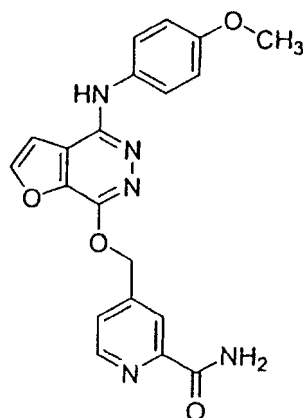
Preparación de 4-(4-metoxifenilamino)-7-(4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazina



El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 20 se usó para preparar el compuesto del título usando 4-piridilmetanol en vez de (2-metilaminocarbonil-4-piridil)metanol. El producto puro se aisló por cromatografía ultrarrápida en columna: (M+H)⁺ 349; R_f = 0,3 (95:5 de CH₂Cl₂/CH₃OH).

Ejemplo 22

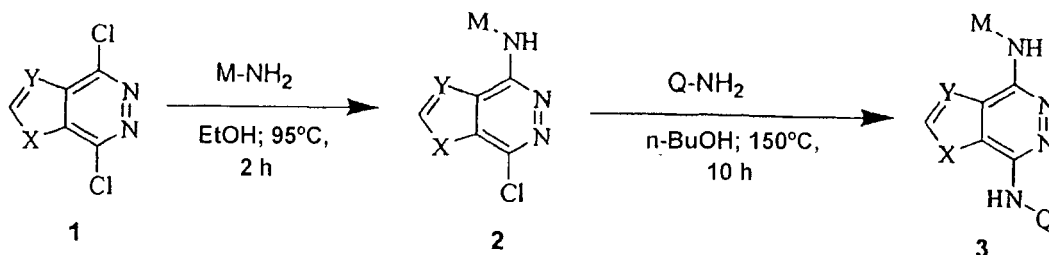
Preparación de 4-(4-metoxifenilamino)-7-(2-aminocarbonil-4-piridilmetoxi)furo-[2,3-d]piridazina



El procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 16 se usó para preparar el compuesto del título usando el producto del Ejemplo 21 en vez del producto del Ejemplo 9. La reacción se realizó con 250 mg del material de partida y cantidades proporcionales de disolventes y reactivos. El producto en bruto se purificó por HPLC sobre una columna C18 de 75 x 30 mm y un gradiente lineal eluyendo con acetonitrilo del 10 al 100% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% a 10 ml/min durante 10 min para producir 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: HPLC (columna YMC CombiScreen® C18 de 50 x 4,6 mm, gradiente lineal de acetonitrilo del 10 al 100% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% a 3 ml/min durante 5 min, detección UV a 254 nm) pico de 1,98 min; EM ES 392 (M+H)⁺.

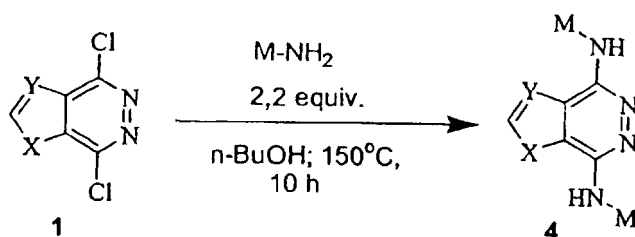
Ejemplos 23-80

Preparación de Compuestos de la Invención mediante los Procedimientos A-1, A-2 y A-3



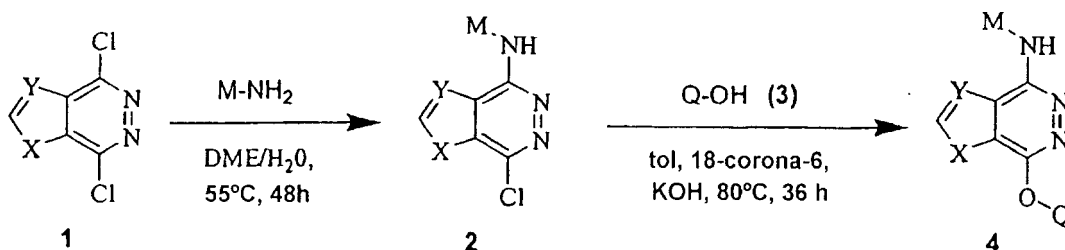
Procedimiento A-1

Se calientan a reflujo equivalentes iguales del dicloruro (1) y M-NH₂ en la cantidad apropiada de etanol absoluto a 95°C durante 2 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y el precipitado (2) que se había formado se filtra, se lava secuencialmente con alcohol isopropílico, KOH 4,0 N, H₂O y hexano y después se seca. Después, el filtrado (2) se hace reaccionar con 1,2 equivalentes de Q-NH₂ en una cantidad apropiada de alcohol *n*-butílico a 150°C durante 10 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente antes de que el disolvente se evapore a presión reducida. El residuo se trata con una solución de 4,0 N de KOH acuosa y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora. El producto en bruto (3) se purifica cromatografía preparativa de capa fina (TLC) o cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (95:5) como eluyente. El producto final se confirma por CL/EM y/o RMN. Los compuestos de la invención de los Ejemplos 23-25, 48 y 76-80 que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el procedimiento A-1.



Procedimiento A-2

Se calientan a reflujo un equivalente del dicloruro (1) y 2,2 equivalentes de M-NH₂ en una cantidad apropiada de *n*-butanol a 150°C durante 10 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y el precipitado (4) que se había formado se filtra, se lava secuencialmente con alcohol isopropílico, KOH 4,0 N, H₂O y hexano y después se seca. El producto en bruto (4) se purifica por TLC preparativa o cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (95:5) como eluyente. El producto final se confirma por CL/EM y/o RMN. Los compuestos de la invención de los Ejemplos 26-33 y 75 que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el procedimiento A-2.

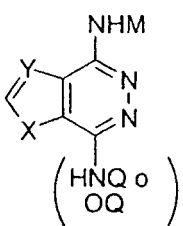
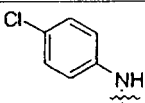
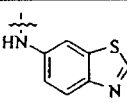
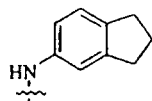
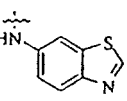
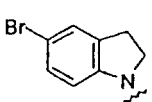
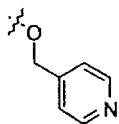
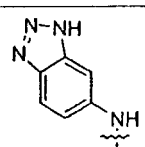
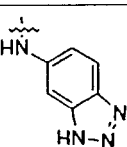
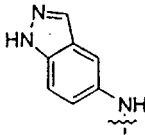
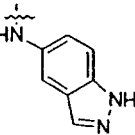
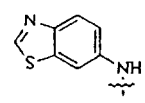
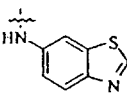
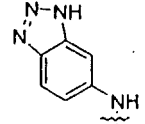
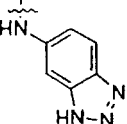
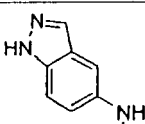
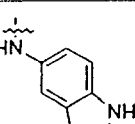
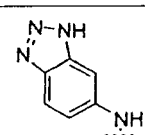
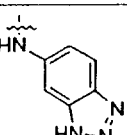


Procedimiento A-3

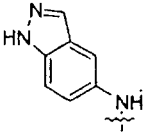
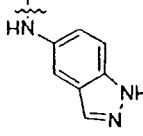
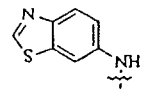
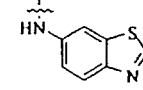
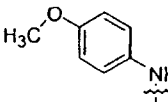
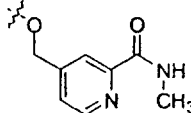
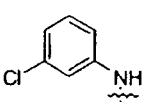
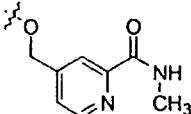
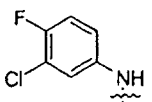
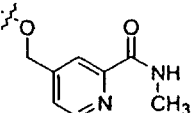
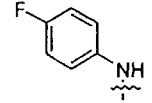
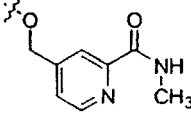
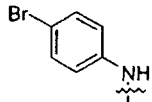
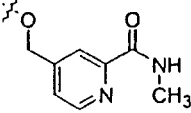
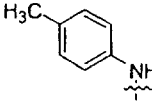
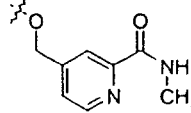
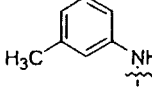
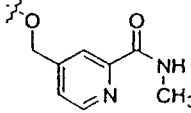
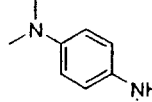
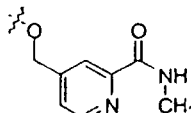
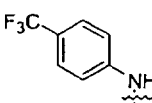
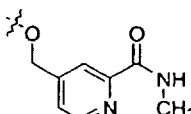
Se suspenden un equivalente del dicloruro (1) y un equivalente de M-NH₂ en DME (0,3 M) y se añade agua hasta que se forma una solución. La mezcla de reacción se calienta a 65°C durante 48 h. Después de enfriar a ta, el precipitado resultante se filtra y se lava con DME para proporcionar el producto intermedio (2) que se confirma por CL/EM y RMN. En algunos casos, el intermedio (2) se purifica además por TLC preparativa o se lava con otros disolventes. Una suspensión de (2) (1 equiv.), carbinol (3) (3 equiv.) y 18-corona-6 (al 10% en moles) en tolueno (0,3 M) se agita a ta durante 10 min. Después, se añade KOH (3 equiv.) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 24 h. Después de enfriar a ta, se añade agua y la mezcla se agita vigorosamente hasta que se forma una suspensión. La suspensión se filtra y se lava con agua para proporcionar el producto deseado (4). Se usa TLC preparativa y/o lavado con otros disolventes para purificar adicionalmente los productos finales en algunos ejemplos. Los productos finales se indican por espectroscopía CL/EM y RMN. El producto final se confirma por CL/EM y/o RMN. Los compuestos de la invención de los Ejemplos 34-47, 49-74 y 81-82D que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el procedimiento A-3.

ES 2 320 525 T3

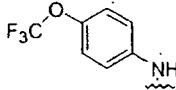
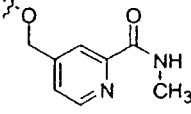
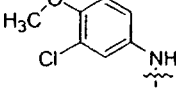
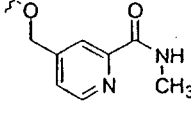
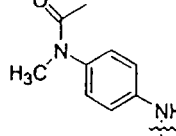
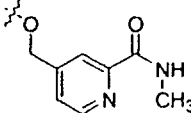
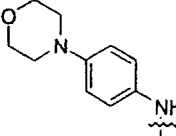
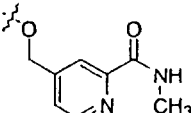
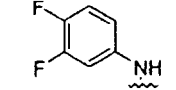
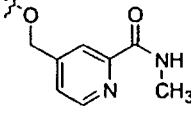
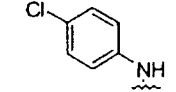
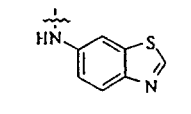
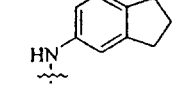
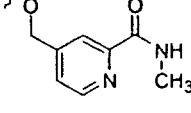
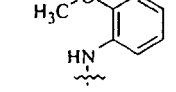
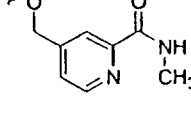
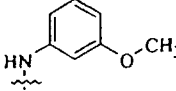
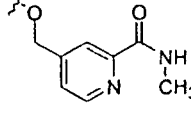
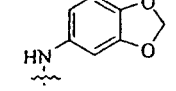
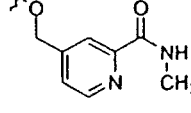
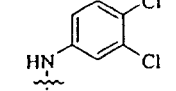
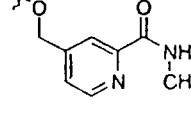
Compuestos que se Prepararon mediante los Procedimientos Paralelos A-1, A-2 o A-3

						
El. N°	X	Y	MNH	NHQ o OQ	Procedimiento	Caracterización*
23	S	CH			A-1	m/z = 410 tr = 4,21 min ^a
24	S	CH			A-1	m/z = 414 tr = 4,43 min ^a
25	O	CH			A-1 ^d	(M+H) ⁺ 423 tr = 4,49 min ^a
26	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 401 tr = 2,01 min ^a
27	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 399 tr = 2,27 min ^a
28	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 417 tr = 2,47 min ^a
29	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 385 tr = 1,75 min ^a
30	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 383 tr = 1,83 min ^a
31	N	CH			A-2	(M+H) ⁺ 385 tr = 1,62 min ^a

ES 2 320 525 T3

5	32	N	CH			A-2	(M+H) ⁺ 383 tr = 1,88 min ^a
10	33	N	CH			A-2	(M+H) ⁺ 417 tr = 2,47 min ^a
15	34	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0,50 (EtOAc al 100%)
20	35	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 R _f = 0,51 (EtOAc al 100%)
25	36	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 428 R _f = 0,55 (EtOAc al 100%)
30	37	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0,57 (EtOAc al 100%)
35	38	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 455 R _f = 0,56 (EtOAc al 100%)
40	39	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0,53 (EtOAc al 100%)
45	40	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0,68 (EtOAc al 100%)
50	41	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 419 R _f = 0,12 (3:2 CH ₂ Cl ₂ / EtOAc)
55	42	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0,60 (EtOAc al 100%)
60							
65							

ES 2 320 525 T3

43	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 R _f = 0,57 (EtOAc al 100%)
44	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0,43 (EtOAc al 100%)
45	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0,07 (EtOAc al 100%)
46	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 461 R _f = 0,38 (EtOAc al 100%)
47	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 12 R _f = 0,43 (EtOAc al 100%)
48	O	CH			A-1	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0,37 (EtOAc al 100%)
49	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0,64 (EtOAc al 100%)
50	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0,55 (EtOAc al 100%)
51	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0,52 (EtOAc al 100%).
52	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0,37 (4:1 de EtOAc/Hex).
53	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0,47 (EtOAc al 100%).

ES 2 320 525 T3

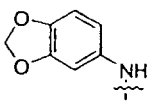
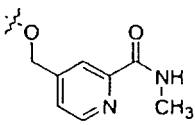
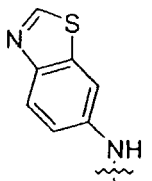
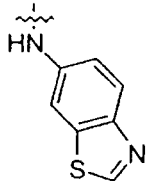
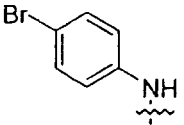
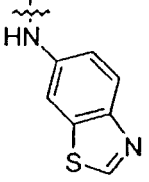
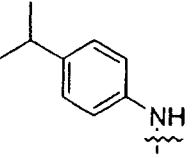
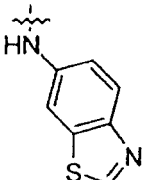
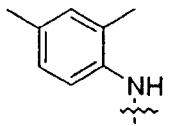
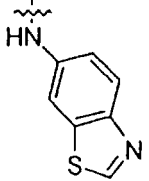
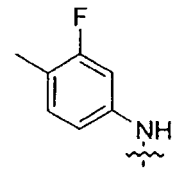
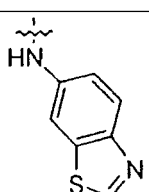
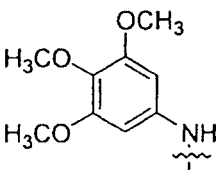
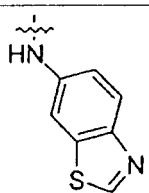
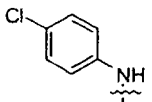
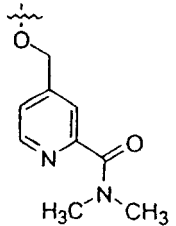
5	54	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 404 R _f = 0,49 (EtOAc al 100%).
10	55	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0,23 (EtOAc al 100%).
15	14	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 tr = 2,38 min
20	56	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 349 R _f = 0,3 (95:5 de CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH)
25	57	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 392 R _f = 0,43 (4:1 de EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
30	58	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 335 R _f = 0,37 (4/1 de EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
35	59	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 376 R _f = 0,32 (4/1 EtOAc/Hex)
40	60	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0,43 (EtOAc al 100%).
45	61	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 466 R _f = 0,25 (EtOAc al 100%).
50	62	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0,11 (4:1 de EtOAc/Hex)
55	63	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 435 R _f = 0,35 (EtOAc al 100%)
60							

65

ES 2 320 525 T3

64	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 383 tr = 1,77 min ^b
65	O	CH			A-3 ^e	(M+H) ⁺ 418 R _f = 0,50 (EtOAc al 100%)
66	S	CH			A-3 ^e	(M+H) ⁺ 434 R _f = 0,50 (EtOAc al 100%)
67	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 tr = 2,04 min ^b
68	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 tr = 2,36 min ^b
69	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 422 tr = 2,31 min ^b
70	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 476 tr = 2,72 min ^b
71	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 tr = 2,39 min ^b
72	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 472 tr = 2,53 min ^b
73	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 432 tr = 2,63 min ^b

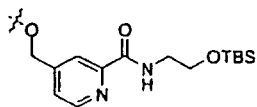
ES 2 320 525 T3

74	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 436 tr = 2,26 min ^b
75	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 433 tr = 2,61 min ^a
76	CH	CH			A-1	(M+H) ⁺ 455 tr = 3,43 min ^a
77	CH	CH			A-1	(M+H) ⁺ 432 tr = 4,05 min ^a
78	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 404 tr = 3,08 min ^a
79	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 408 tr = 3,07 min ^a
80	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 466 tr = 2,86 min ^a
81	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0,38 (EtOAc al 100%).

82A	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 467 R _f = 0,19 (1:1 de EtOAc/CH ₃ OH).
82B	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 436 R _f = 0,78 (EtOAc al 100%)
82C	O	CH			A-3 ^f	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0,35 (EtOAc al 100%)
82D	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0,70 (EtOAc al 100%)

* Todos los compuestos de esta tabla pueden caracterizarse por HPLC - espectroscopía de masas por electronebulización de iones positivos (HPLC ES-EM, condiciones como las mostradas anteriormente). Además, algunos de los compuestos se caracterizaron por TLC sobre placas de gel de sílice y se muestran los valores R_f y los disolventes. Los tiempos de retención de HPLC se dan para otros ejemplos en esta tabla; ^a HPLC - los espectros de masas por electronebulización (HPLC ES-EM) se obtuvieron usando Hewlett-Packard 1100 HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable, una columna YMC Pro C18 de 2,0 mm x 23 mm y un espectrómetro de masas colector de iones Finnigan LCQ con ionización por electronebulización. En la HPLC, se usó el gradiente de elución de A al 90% a B al 95% durante 4 minutos. El tampón A tenía agua al 98%, acetonitrilo al 2% y TFA al 0,02%. El tampón B tenía acetonitrilo al 98%, agua al 2% agua y TFA al 0,018%. Los espectros se exploraron entre 140-1200 amu usando un tiempo de ión variable de acuerdo con el número de iones de la fuente; ^b Se realizó un ensayo de HPLC con pico de detección UV además del experimento HPLC ES-EM y las condiciones fueron: columna YMC CombiScreen® C18 de 50 x 4,6 mm, gradiente lineal de acetonitrilo del 10 al 100% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% a 3 ml/min durante 5 min, detección UV a 254 nm; ^c El producto se purificó por RP-HPLC sobre una columna C18 usando un gradiente de agua/acetonitrilo con ácido trifluoroacético añadido de modo que la sal trifluoroacetato se aisló por evaporación del producto puro; ^d Se usó 4-piridilmetanol, como se ha indicado, en la etapa 2 del procedimiento A-1 en vez de una amina; ^e Para la preparación de 5-amino-2,3-dihidrobenzofurano, véase Mitchell, H.; Leblanc, Y. J. Org. Chem. 1994, 59, 682-687, ^f La referencia para preparar el intermedio de alcohol de TBS protegido conocido es: Parsons, A. F.; Pettifer, R. M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 651.

La desprotección de

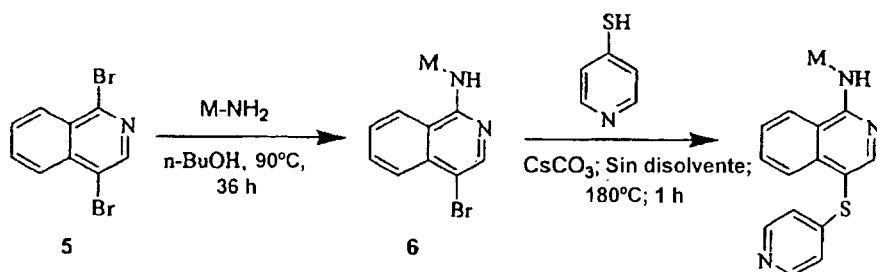


se realizó de la siguiente manera:

Se añadieron tres equiv. de una solución 1,0 M de TBAF en THF a una solución del alcohol desprotegido en THF (0,05 Molar) a ta. La mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h y se inactivó con agua seguido de extracción con EtOAc.

Ejemplos de Referencia 83-92

Preparación de Isoquinolinas mediante el Procedimiento B-1



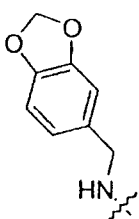
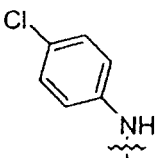
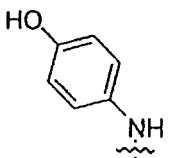
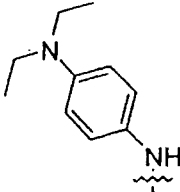
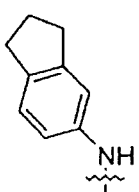
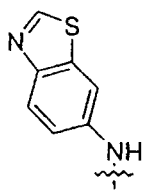
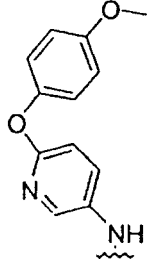
Procedimiento B-1

La dibromoisquinolina (5, 29 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 1, etapa 1 y M-NH₂ (0,2 mmol) se calentaron en un vial de 8 ml en 1 ml de n-butanol a 90°C durante 36 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al vial se le añadieron 4-mercaptopiridina (23 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (67 mg, 0,2 mmol). La mezcla se calentó a 180°C durante 1 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Al vial se le añadió metanol (2 ml) y la mezcla se sonicó durante 10 min y se filtró. La solución en metanol de la mezcla de reacción se recogió y se evaporó a presión reducida. La formación de producto se confirmó por CL/EM. Los compuestos de la invención de los Ejemplos 83-92 que se muestran en la siguiente tabla se prepararon mediante el procedimiento B-1.

Compuestos que se prepararon mediante el procedimiento B-1

Ejemplo N°	MNH	Caracterización*
83		$(M+H)^+$ 412 tr = 3,46 min

ES 2 320 525 T3

84		(M+H) ⁺ 388 tr = 2,89 min
85		(M+H) ⁺ 364 tr = 3,41 min
86		(M+H) ⁺ 346 tr = 1,83 min
87		(M+H) ⁺ 401 tr = 2,52 min
88		(M+H) ⁺ 370 tr = 3,17 min
89		(M+H) ⁺ 387 tr = 3,02 min
90		(M+H) ⁺ 453 tr = 3,39 min

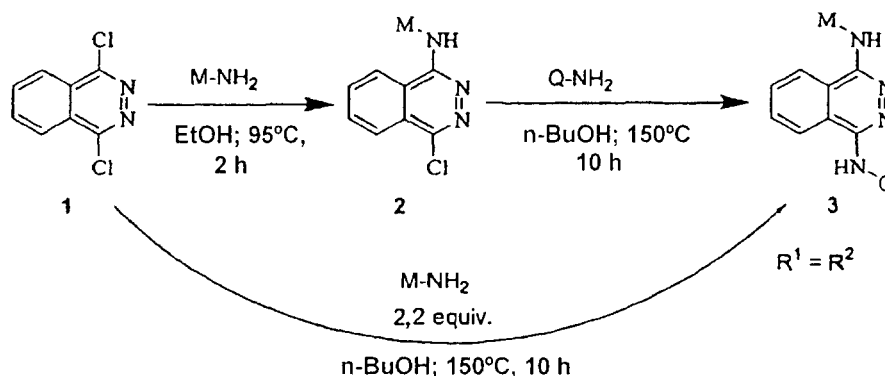
91		(M+H) ⁺ 437 tr = 3,33 min
92		(M+H) ⁺ 401 tr = 2,52 min

* Se obtuvieron HPLC - espectro de masas por electronebulización (HPLC ES-EM) usando un Hewlett-Packard 1100 HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable, una columna YMC Pro C18 de 2,0 mm x 23 mm y un espectrómetro de masas colector de iones Finnigan LCQ con ionización por electronebulización. En la HPLC, se usó el gradiente de elución de A al 90% a B al 95% durante 4 minutos. El tampón A tenía agua al 98%, acetonitrilo al 2% y TFA al 0,02%. El tampón B tenía acetonitrilo al 98%, agua al 2% agua y TFA al 0,018%. Los espectros se exploraron entre 140-1200 amu usando un tiempo de ión variable de acuerdo con el número de iones de la fuente.

Ejemplos de Referencia 93-105

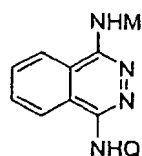
Preparación de Nuevos Compuestos de Ftalazina de la Invención por Síntesis Paralela

Se usó el Procedimiento A-1 o A-2, como se ha indicado, para preparar los nuevos compuestos de ftalimida de la invención 93-105 a partir de 1,4-dicloroftalazina (para la preparación, véase la patente de Novartis WO 98/35958, 11-02-98) en lugar de las dicloroheterociclopíridazinas junto con las anilinas bicíclicas y sustituidas apropiadas.



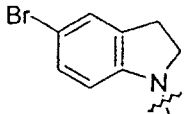
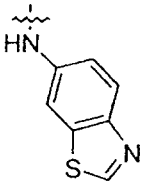
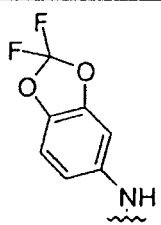
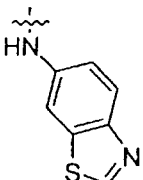
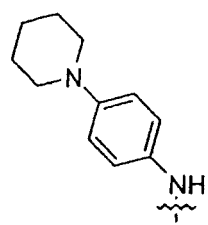
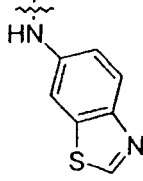
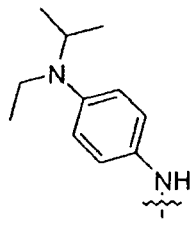
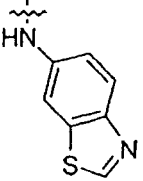
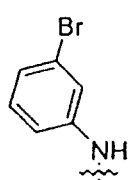
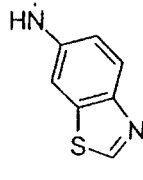
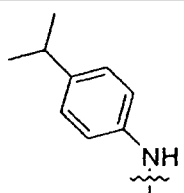
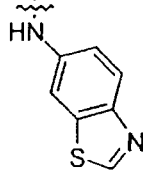
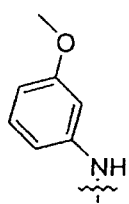
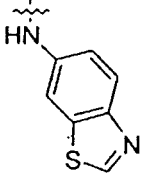
ES 2 320 525 T3

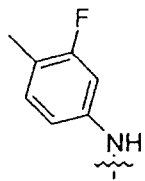
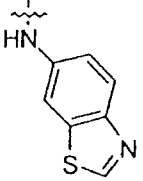
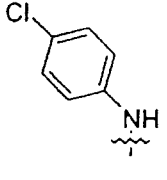
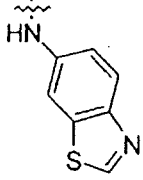
Nuevas ftalazinas que se Prepararon mediante los Procedimientos A-1 o A-2



<u>Ejemplo</u> <u>Nº</u>	<u>MNH</u>	<u>QNH</u>	<u>Procedimiento</u>	<u>Caracterización</u>
93			A-2	(M+H) ⁺ 427 tr = 3,13 min
94			A-2	(M+H) ⁺ 395 tr = 2,52 min
95			A-1	(M+H) ⁺ 387 tr = 2,77 min
96			A-1	(M+H) ⁺ 388 tr = 2,51 min

ES 2 320 525 T3

97			A-1	(M+H) ⁺ 474 tr = 3,67 min
98			A-1	(M+H) ⁺ 450 tr = 3,54 min
99			A-1	(M+H) ⁺ 453 tr = 2,70 min
100			A-1	(M+H) ⁺ 455 tr = 2,58 min
101			A-1	(M+H) ⁺ 448 tr = 3,02 min
102			A-1	(M+H) ⁺ 412 tr = 3,27 min
103			A-1	(M+H) ⁺ 400 tr = 2,79 min

104			A-1	(M+H) ⁺ 402 tr = 2,96 min
105			A-1	(M+H) ⁺ 404 tr = 3,03 min
* Se obtuvieron HPLC - espectro de masas por electronebulización (HPLC ES-EM) usando un Hewlett-Packard 1100 HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitud de onda variable, una columna YMC Pro C18 de 2,0 mm x 23 mm y un espectrómetro de masas colector de iones Finnigan LCQ con ionización por electronebulización. En la HPLC, se usó el gradiente de elución de A al 90% a B al 95% durante 4 minutos. El tampón A tenía agua al 98%, acetonitrilo al 2% y TFA al 0,02%. El tampón B tenía acetonitrilo al 98%, agua al 2% agua y TFA al 0,018%. Los espectros se exploraron entre 140-1200 amu usando un tiempo de ión variable de acuerdo con el número de iones de la fuente.				

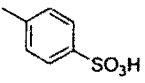
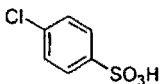
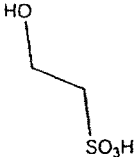
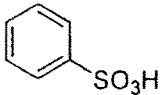
Ejemplos 106-114

Preparación de Sales del Ejemplo 14

El producto del Ejemplo 14 (1,50 g, 3,66 mmol) se agitó en forma de una suspensión en metanol (20 ml) según se añadía rápidamente gota a gota una solución de ácido toluenosulfónico hidrato (0,701 g, 3,67 mmol) en metanol (aclorado de 5 ml más 5 ml). Todos los materiales se disolvieron durante 5 min para producir una solución de color amarillo. Se añadió éter anhidro (30 ml) y la agitación se continuó durante 5 minutos hasta que el sólido comenzó a precipitar. La mezcla resultante se enfrió con agitación en un baño de hielo/agua durante 45 minutos y después el sólido del compuesto del título (Ejemplo 104) se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a 55°C en un horno de vacío hasta que el análisis por RMN mostró una carencia de disolventes (1,5 horas). Se prepararon otros compuestos de forma similar usando una diversidad de ácidos en lugar de ácido toluenosulfónico. El aumento de escala y el uso de menos cantidad de metanol en la primera etapa generalmente condujeron a una precipitación más rápida de las sales y se usaron una diversidad de disolventes en lugar de éter, como se indica, para facilitar la cristalización de las sales individuales. En algunos casos, primero se retiró el metanol por evaporación al vacío. El secado final duró entre 1,5 horas y varios días, dependiendo de la cantidad de material y del ácido específico usado.

ES 2 320 525 T3

Sales del Ejemplo 14 que se prepararon

<u>Ejemplo</u> <u>Nº</u>	<u>Ácido Usado</u>	<u>Peso:</u> <u>(14</u> <u>Usados,</u> <u>g)</u>	<u>Disolvente Añadido</u>	<u>Caracterización</u> <u>(punto de fusión,</u> <u>°C)</u>
106	 en CH ₃ OH	1,5	Éter	167-168 con descomposición
107		0,7	Éter	157-159
108	H ₃ C-SO ₃ H	0,6	Éter	180-182 con descomposición
109	C ₂ H ₅ -SO ₃ H	0,7	Éter	153-154
110	(HCl) ₂ * en Éter	1,5	Éter	128-131 con descomposición
111	HBr	0,7	La mayor parte del MeOH evaporado, después acetona/benceno	137-139 con descomposición
112	H ₂ SO ₄	0,6	La mayor parte del MeOH evaporado, después acetona/éter	177-179 con descomposición
113	HNO ₃	0,5	Éter	135 (descompuesto) fundido 150-152
114		0,5	Éter, Secado Prolongado, Higroscópico	123-128
115		4,5	Éter	148-149
* Se aisló la disal con HCl en lugar de la sal 1:1. Esto sucedía incluso si se usaban menos de 2 equivalentes de ácido.				

*Protocolos Biológicos y Datos de Ensayo in vitro**Ensayo KDR*

5 El dominio de quinasa citosólico de la quinasa KDR se expresó como una proteína de fusión 6His en células de insecto Sf9. La proteína de fusión del dominio de quinasa KDR se purificó sobre una columna quelante de Ni⁺⁺. Se revistieron placas ELISA de noventa y seis pocillos con 5 µg de poli(Glu4;Tyr1) (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) en 100 µl de tampón HEPES (HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Timerosal al 0,02%) a 4° durante toda la noche. Antes del uso, la placa se lavó con tampón HEPES NaCl y las placas se bloquearon con BSA al 1%, Tween 20 al 0,1% en tampón HEPES NaCl.

15 Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en DMSO al 100% de 4 mM hasta 0,12 µM en diluciones de media unidad logarítmica. Estas diluciones se diluyeron adicionalmente veinte veces en H₂O para obtener soluciones de compuesto en DMSO al 5%. A continuación de la carga de la placa de ensayo con 85 µl de tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,5, KCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 3 mM, glicerol al 0,05%, Triton X-100 al 0,005%, mecaptopetanol 1 mM, con o sin ATP 3,3 µM), se añadieron 5 µl de los compuestos diluidos hasta un volumen de ensayo final de 100 µl. Las concentraciones finales fueron entre 10 µM y 0,3 nM en DMSO al 0,25%. El ensayo se inició mediante la adición de 10 µl (30 ng) de dominio de quinasa KDR.

20 El ensayo se incubó con compuesto de ensayo o vehículo solo con agitación suave a temperatura ambiente durante 60 minutos. Los pocillos se lavaron y se sondearon las fosfotirosinas (PY) con un clon 4G10 mAb antifosfotirosina (PY) (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). Los complejos PY/anti-PY se detectaron con un conjugado IgG/HRP anti-ratón (Amersham International plc, Buckinghamshire, Inglaterra). La fosfotirosina se cuantificó mediante incubación con 100 µl de solución de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (Kirkegaard y Perry, sustrato de peroxidasa de 1 Componente de Micropocillo TMB). El desarrollo de color se detuvo mediante la adición de 100 µl de solución de parada basada en HCl al 1% (Kirkegaard y Perry, Solución de Parada de 1 Componente TMB).

25 Las densidades ópticas se determinaron espectrofotométricamente a 450 nm en un lector de placa de 96 pocillos, SpectraMax 250 (Molecular Devices). Los valores de DO de fondo (sin ATP en el ensayo) se restaron de todas las DO y el porcentaje de inhibición se calculó de acuerdo con la ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{(\text{DO}(\text{control vehículo}) - \text{DO}(\text{con compuesto}))}{(\text{DO}(\text{control vehículo}) - \text{DO}(\text{sin ATP añadido}))} \times 100$$

35 Los valores de CI₅₀ se determinaron con un programa de análisis de mínimos cuadrados usando concentración de compuesto frente a porcentaje de inhibición. Los compuestos que tienen CI₅₀ ≤ 100 nM en este ensayo incluyen los de los Ejemplos 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 82B, 82C, 82D, 85, 88, 93, 96, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111 y 112. Los compuestos que tienen valores de CI₅₀ entre 100 nM y 1.000 nM incluyen los de los ejemplos 3, 5, 7, 21, 27, 28, 35, 36, 45, 46, 48, 50, 55, 58, 61, 64, 67, 76, 79, 82A, 89, 95, 99 y 100. Los que tienen valores de CI₅₀ medidos > 1.000 nM incluyen los de los ejemplos 26, 29, 30, 31, 32, 33, 41, 77, 80, 81 y 94. Los números de ejemplo que no están en esta lista se puede suponer que son débilmente activos, con valores de CI₅₀ mayores de 1 µM.

45

Ensayo mecanicista celular - Inhibición de la fosforilación de 3T3 KDR

50 Se cultivaron células NIH3T3 que expresaban el receptor KDR de longitud completa en DMEM (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY) complementado con suero de ternero recién nacido al 10%, glucosa baja, piruvato de sodio 25 mM/l, clorhidrato de piridoxina y 0,2 mg/ml de G418 (Life Technologies Inc., Grand Island, NY). Las células se mantuvieron en matraces T75 revestidos con colágeno I (Becton Dickinson Labware, Bedford, MA) en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada a 37°C.

55 Se sembraron en placas quince mil células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos revestida con colágeno 1 en el medio de crecimiento DMEM. Seis horas más tarde, las células se lavaron y el medio se reemplazó con DMEM sin suero. Después del cultivo durante la noche para inactivar las células, el medio se reemplazó por solución salina tamponada con fosfato Dulbecco (Life Technologies Inc., Grand Island, NY) con albúmina bovina al 0,1% (Sigma Chemical Co., St Louis, MO). Después de añadir diversas concentraciones (0-300 nM) de compuestos de ensayo a las células en DMSO de concentración final al 1%, las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después las células se trataron con VEGF (30 ng/ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación de la estimulación con VEGF, se retiró el tampón y las células se lisaron mediante la adición de 150 µl de tampón de extracción (Tris 50 mM, pH 7,8, complementado con glicerol al 10%, BGP 50 mM, EDTA 2 mM, NaF 10 mM, NaVO₄ 0,5 mM y TX-100 al 0,3%) a 4°C durante 30 minutos.

65 Para evaluar la fosforilación del receptor, se añadieron 100 microlitros de cada lisado celular a los pocillos de una placa de ELISA prerrevestida con 300 ng de anticuerpo C20 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA). A continuación de incubación durante 60 minutos, la placa se lavó y se sondeó el KDR unido para fosfotirosina usando

ES 2 320 525 T3

un clon 4G10 mAb antifosfotirosina (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). La placa se lavó y los pocillos se incubaron con un conjugado IgG/HRP anti-ratón (Amersham International plc, Buckinghamshire, Inglaterra) durante 60 minutos. Los pocillos se lavaron y se cuantificó la fosfotirosina mediante la adición de 100 µl por pocillo de solución de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (Kirkegaard y Perry, sustrato de peroxidasa de 1 Componente de Micropocillo TMB).
5 El desarrollo del color se detuvo mediante la adición de 100 µl de solución de parada basada en HCl al 1% (Kirkegaard y Perry, Solución de Parada de 1 Componente TMB).

Las densidades ópticas (DO) se determinaron espectrofotométricamente a 450 nm en un lector de placa de 96 pocillos (SpectraMax 250, Molecular Devices). Los valores de DO de fondo (sin VEGF añadida) se restaron de todas las DO y se calculó el porcentaje de inhibición de acuerdo con la ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{(\text{DO}(\text{control VEGF}) - \text{DO}(\text{con compuesto de ensayo}))}{(\text{DO}(\text{control VEGF}) - \text{DO}(\text{sin VEGF añadido}))} \times 100$$

Las CI_{50} se determinaron en algunos de los materiales ilustrativos con un programa de análisis de mínimos cuadrados usando concentración de compuesto frente a porcentaje de inhibición. Los compuestos que tienen $CI_{50} \leq 20$ nM en este ensayo incluyen los de los Ejemplos 2, 6, 10, 11, 14, 23, 96, 101, 102, 103, 104, 105. Los compuestos que tienen valores de CI_{50} entre 20 nM y 50 nM incluyen los de los ejemplos 1, 4, 8, 9, 12, 13, 17, 24, 93, 98. Los compuestos
20 que tienen valores de CI_{50} entre 50 nM y 400 nM incluyen los de los ejemplos 97, 99 y 100.

Modelo de Angiogenesis Matrigel®

Preparación de Tapones de Matrigel y Etapa in vivo: Matrigel® (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) es un extracto de membrana basal de un tumor murino compuesto principalmente de laminina, colágeno IV y proteoglicano de heparán sulfato. Se proporciona como un líquido estéril a 4°C, pero forma rápidamente un gel sólido a 37°C.

Se mezcló Matrigel líquido a 4°C con células tumorales de humano SK-MEL2 que se transfectaron con un plásmido que contenía el gen VEGF murino con un marcador de selección. Las células tumorales se cultivaron *in vitro* en selección y se mezclaron células con Matrigel líquido frío en una proporción de 2 x 10⁶ por 0,5 ml. Se implantó medio milímetro subcutáneamente cerca de la línea media abdominal usando una aguja de calibre 25. Los compuestos de ensayo se dosificaron como soluciones en Etanol/Cremafor EL/solución salina (12,5%:12,5%:75%) a 30, 100 y 300 mg/kg por vía oral una vez al día comenzando el día del implante. Los ratones se eutanasiaron 12 días después del implante y los gránulos de Matrigel se recolectaron para análisis de su contenido de hemoglobina.

Ensayo de Hemoglobina: Los gránulos de Matrigel se pusieron en 4 volúmenes (p/v) de Tampón de Lisis 4°C (Tris 20 mM, pH 7,5, EGTA 1mM, EDTA 1 mM, Triton X-100 al 1% [EM Science, Gibbstown, N.J.] y cóctel inhibidor de proteasa sin EDTA [Mannheim, Alemania]) y se homogeneizaron a 4°C. Los homogenizados se incubaron en hielo durante 30 minutos con agitación y se centrifugaron a 14K x g durante 30 minutos a 4°C. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos de microcentrifuga fríos y se almacenaron a 4°C para el ensayo de hemoglobina.

Se suspendió hemoglobina de ratón (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) en agua esterilizada en autoclave (BioWhittaker, Inc, Walkersville, MD.) a 5 mg/ml. Se generó una curva patrón de 500 microgramos/ml a 30 microgramos/ml en Tampón de Lisis (véase anteriormente). Se añadieron las muestras de la curva patrón y del lisado a 5 microlitros/pocillo en duplicado a una placa de 96 pocillos de poliestireno. El sustrato TMB se reconstituyó usando el Kit de Hemoglobina Plasma Sigma (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) en 50 ml de solución de ácido acético a temperatura ambiente. Se añadieron 100 microlitros de sustrato a cada pocillo, seguido de 100 microlitros/pocillo de Solución de Peróxido de Hidrógeno a temperatura ambiente. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

Las densidades ópticas se determinaron espectrofotométricamente a 600 nm en un lector de placa de 96 pocillos, SpectraMax 250 Microplate Spectrophotometer System (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las lecturas de Tampón de Lisis de fondo se restaron de todos los pocillos.

El contenido de hemoglobina de la muestra total se calculó de acuerdo con la ecuación siguiente:

$$\text{Hemoglobina Total} = (\text{Volumen de Lisado de Muestra}) \times (\text{Concentración de Hemoglobina})$$

La Hemoglobina Total promedio de muestras de Matrigel sin células se restó de cada Hemoglobina Total de muestras de Matrigel con células. El porcentaje de inhibición se calculó de acuerdo con la ecuación siguiente:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{(\text{Hemoglobina Total Promedio de Lisados Tumorales Tratados con Fármacos})}{(\text{Hemoglobina Total Promedio de Lisados Tumorales No Tratados})} \times 100$$

ES 2 320 525 T3

El Ejemplo 8 mostró actividad significativa en este ensayo a 100 y 300 mg/kg por vía oral sid con una inhibición del contenido de hemoglobina total > del 60% de las muestras de Matrigel de los animales dosificados frente a los animales de control de vehículo. Los otros materiales ilustrativos no se ensayaron en este modelo.

5 Otras realizaciones de la invención serán aparentes para los especialistas en la técnica a partir de la toma en consideración de la presente memoria descriptiva o la puesta en práctica de la invención desvelada en este documento.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

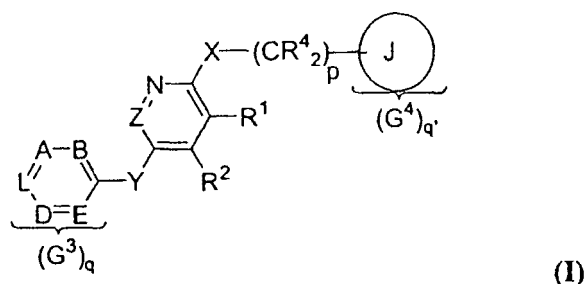
55

60

65

REIVINDICACIONES

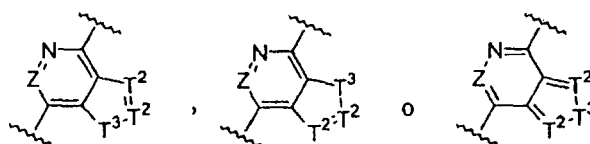
1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la que

R^1 y R^2 :

forman juntos un enlace que contiene dos restos T^2 y un resto T^3 , dicho enlace, junto con el anillo al que está unido, forma un grupo bicíclico de estructura



en la que

cada T^2 representa independientemente N, CH o CG^1 ; y

T^3 representa S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ o NR^3 ;

y en la que

G^1 es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo constituido por

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- alquenilo inferior;
- cicloalquenilo inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidrox;

ES 2 320 525 T3

- alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxi;
- 5 • alquilo sustituido con alcoxycarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenil-alcoxycarbonilo inferior;
- 10 • alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- 15 • alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- 20 • alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxi;
- 25 • alquilamino sustituido con alcoxycarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenil-alcoxycarbonilo inferior;
- 30 • -OR⁶;
- -SR⁶;
- -S(O)R⁶;
- 35 • -S(O)₂R⁶;
- alcoxi halogenado inferior;
- alquiltio halogenado inferior;
- 40 • alquilsulfonio halogenado inferior;
- -OCOR⁶;
- 45 • -COR⁶;
- -CO₂R⁶;
- -CON(R⁶)₂;
- 50 • -CH₂OR³;
- -NO₂;
- 55 • -CN;
- amidino;
- guanidino;
- 60 • sulfo;
- -B(OH)₂;
- 65 • arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;

ES 2 320 525 T3

- heterociclo saturado opcionalmente sustituido;
- heterocicliclilalquilo saturado opcionalmente sustituido;
- 5 • heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- heterocicliclilalquilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- 10 • $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- 15 • $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido;
- 20 • $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- 25 • $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$.

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por

- H;
- 35 • alquilo;
- cicloalquilo;
- arilo opcionalmente sustituido; y
- 40 • arilalquilo inferior opcionalmente sustituido,
- alquil inferior- $\text{N}(\text{R}^3)_2$; y
- 45 • alquil inferior-OH.

R^4 es H, halógeno o alquilo inferior.

p es 0, 1 ó 2;

50 X se selecciona entre el grupo constituido por O, S y NR^3 ;

Y se selecciona entre el grupo constituido por

- 55 • alquilenio inferior;
- $-\text{CH}_2-\text{O}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{S}-$;
- 60 • $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;
- $-\text{O}-$;
- $-\text{S}-$;
- 65 • $-\text{NH}-$;

ES 2 320 525 T3

- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{S}(\text{O})_p-(\text{heteroarilo de 5 miembros})-(\text{CR}^4_2)_s-$;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4_2)_s-$;

en las que

cada uno de n y s es independientemente 0 o un número entero de 1-2; y

G^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2-$;
- $-\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$;
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$; y
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$;

Z es CR^4 o N ;

q es 1 ó 2;

G^3 es un resto monovalente o bivalente seleccionado entre el grupo constituido por:

- alquilo inferior;
- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- $-\text{OR}^6$;
- $-\text{SR}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;
- $-\text{OCOR}^6$;
- $-\text{COR}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;

ES 2 320 525 T3

- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido;
- $-S(O)_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

- $-OCON(R^6)_2$;
- $-NR^3CO_2R^6$;
- $-NR^3CON(R^6)_2$; y

- un enlace bivalente de estructura $T^2=T^2-T^3$.

en la que

cada T^2 representa independientemente N, CH o $CG^{3'}$; y

T^3 representa S, O, $CR^4G^{3'}$, $C(R^4)_2$ o NR^3 ; en la que

$G^{3'}$ representa cualquiera de los restos G^3 definidos anteriormente que son monovalentes; y

el extremo T^2 se une a L, y T^3 se une a D, formando un anillo condensado de 5 miembros;

A y D representan independientemente N o CH;

B y E representan independientemente N o CH;

L representa N o CH; y

con las condiciones de que

- el número total de átomos de N en el anillo que contiene A, B, D, E y L sea 0, 1, 2 ó 3; y
- cuando L representa CH y cualquier G^3 es un sustituyente monovalente, al menos uno de A y D sea un átomo de N; y
- cuando L representa CH y un G^3 es un puente bivalente de estructura $T^2=T^2-T^3$, entonces A, B, D y E también son CH;

J es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por

- arilo;
- piridilo; y
- cicloalquilo.

q' representa el número de sustituyentes G^4 sobre el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y

G^4 es un resto monovalente o bivalente seleccionado entre el grupo constituido por

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;

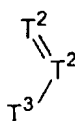
ES 2 320 525 T3

- cicloalquilo;
- alquenilo inferior;
- 5 • cicloalquenilo inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- 10 • alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- 15 • alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxi;
- 20 • alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- 25 • alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- 30 • alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- 35 • alquilamino sustituido con hidroxilo;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxi;
- 40 • alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- 45 • -OR⁶;
- -SR⁶;
- -S(O)R⁶;
- 50 • -S(O)₂R⁶;
- alcoxi halogenado inferior;
- 55 • alquiltio halogenado inferior;
- alquilsulfonio halogenado inferior;
- -OCOR⁶;
- 60 • -COR⁶;
- -CO₂R⁶;
- 65 • -CON(R⁶)₂;
- -CH₂OR³;

ES 2 320 525 T3

- -NO₂;
- -CN;
- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- -B(OH)₂;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- -OCO₂R³;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p(heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- -CHO;
- -OCON(R⁶)₂;
- -NR³CO₂R⁶;
- -NR³CON(R⁶)₂; y
- enlaces bivalentes que forman anillos condensados unidos a y que conectan posiciones adyacentes del anillo J, donde dichos enlaces tienen las estructuras:

a)



en la que

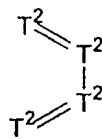
cada T² representa independientemente N, CH o CG^{4'};

T³ representa S, O, CR⁴G^{4'}, C(R⁴)₂ o NR³; en la que

G^{4'} representa cualquiera de los restos G⁴ definidos anteriormente que son monovalentes; y

la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T² y T³;

b)



en la que

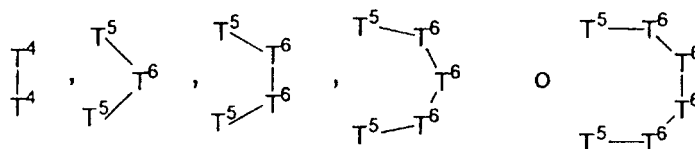
cada T^2 representa independientemente N, CH o $CG^{4'}$; en la que

$G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y

con la condición de que un máximo de dos átomos de unión T^2 puedan ser N; y

la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^2 ; y

c)



en las que

cada T^4 , T^5 y T^6 representa independientemente O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ o NR^3 ; en la que

$G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y

la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^4 o T^5 ;

con las condiciones de que:

- i) cuando un T^4 es O, S o NR^3 , el otro T^4 sea $CR^4G^{4'}$ o $C(R^4)_2$;
- ii) un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 pueda contener un máximo de dos heteroátomos O, S o N; y
- iii) en un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos T^6 son átomos de O, dichos átomos de O se separan por al menos un átomo de carbono;

cuando G^4 es un grupo alquilo situado sobre el anillo J adyacente al enlace $-(CR^4)_p-$, y X es NR^3 donde R^3 es un sustituyente alquilo, entonces G^4 y el sustituyente alquilo R^3 sobre X pueden unirse para formar un enlace de estructura $-(CH_2)_{p'}$ en la que p' es 2, 3 ó 4, con la condición de que la suma de p y p' sea 2, 3 ó 4, dando como resultado la formación de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno;

y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando cada uno de dos grupos R^3 o R^6 es alquilo y se sitúa sobre el mismo átomo de N, puedan unirse mediante un enlace, un O, un S o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-7 átomos en el anillo;
- cuando un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, ese anillo pueda tener hasta 5 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por amino, amino sustituido con mono-alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo y ciano; y
- cuando cualquier grupo alquilo está unido a O, S o N y tiene un sustituyente hidroxilo, entonces dicho sustituyente hidroxilo se separe mediante al menos dos átomos de carbono de O, S o N a los que el grupo alquilo está unido,

ES 2 320 525 T3

y en la que el término “inferior” se refiere a un máximo de 7 átomos de carbono,

alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene un máximo de 12 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado con ramificación sencilla o múltiple,

arilo se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono,

cicloalquilo se refiere a un carbociclo saturado que contiene entre 3 y 12 carbonos,

cicloalquenilo se refiere a un carbociclo insaturado no reactivo y no aromático que contiene entre 3 y 12 carbonos,

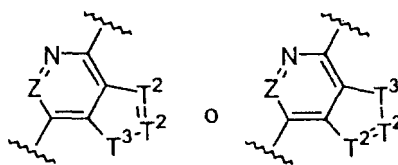
heterociclilo se refiere a un sistema de cinco a siete miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar insaturado o total o parcialmente saturado, y está sin sustituir o sustituido,

heteroarilo se refiere a un sistema aromático monocíclico o bicíclico condensado con entre 5 y 10 átomos en total de los que 1-4 son heteroátomos seleccionados entre el grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre y donde el resto son carbono, y alquenilo se refiere a un radical insaturado que tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado, con ramificación sencilla o múltiple y que contiene hasta 3 dobles enlaces.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que

R^1 y R^2

forman juntos un enlace que contiene dos restos T^2 y un resto T^3 , dicho enlace, junto con el anillo al que está unido, forma un grupo bicíclico de estructura



en las que

cada T^2 representa independientemente N, CH o CG^1 ; y

T^3 representa S, O, CH_2 o NR^3 ;

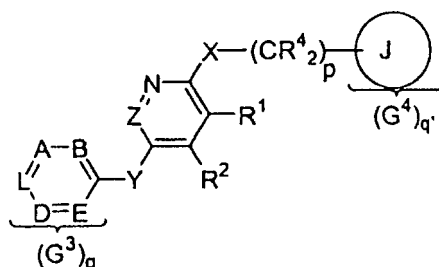
con la condición de que cuando T^3 es O o S, al menos uno de T^2 es CH o CG^1 .

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar a un mamífero que tiene una afección **caracterizada** por procesos de angiogénesis anormal o hiperpermeabilidad.

5. El uso de la reivindicación 4, en el que dicha afección es crecimiento tumoral; retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión de la vena retinal isquémica, retinopatía de la prematuridad, y degeneración macular relacionada con la edad; artritis reumatoide; psoriasis; o un trastorno bulloso asociado con formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo ampollas pemfigoides, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

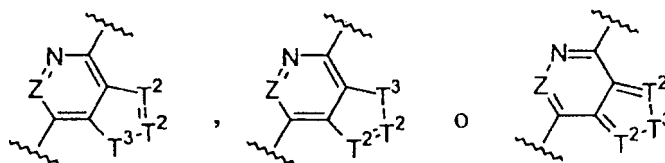
6. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la que

R^1 y R^2 :

forman juntos un enlace que contiene dos restos T^2 y un resto T^3 , dicho enlace, junto con el anillo al que está unido, forma un grupo bicíclico de estructura



en la que

cada T^2 representa independientemente N, CH o CG^1 ; y

T^3 representa S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ o NR^3 ;

y en la que

G^1 es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo constituido por

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- alquenilo inferior;
- cicloalquenilo inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxilo;
- alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;

ES 2 320 525 T3

- alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con ciano;
- 5 • alquilamino sustituido con carboxi;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- 10 • alquilamino sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- -OR⁶;
- -SR⁶;
- 15 • -S(O)R⁶;
- -S(O)₂R⁶;
- alcóxi halogenado inferior;
- 20 • alquiltio halogenado inferior;
- alquilsulfonio halogenado inferior;
- 25 • -OCOR⁶;
- -COR⁶;
- -CO₂R⁶;
- 30 • -CON(R⁶)₂;
- -CH₂OR³;
- 35 • -NO₂;
- -CN;
- amidino;
- 40 • guanidino;
- sulfo;
- 45 • -B(OH)₂;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 50 • heterociclo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilalquilo saturado opcionalmente sustituido;
- 55 • heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilalquilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- -OCO₂R³;
- 60 • heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- 65 • -S(O)_p(heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

ES 2 320 525 T3

- $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$.

R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por

- H;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- arilo opcionalmente sustituido; y
- arilalquilo inferior opcionalmente sustituido,
- alquil inferior- $\text{N}(\text{R}^3)_2$; y
- alquil inferior-OH;

R^4 es H, halógeno o alquilo inferior.

p es 0, 1 ó 2;

X se selecciona entre el grupo constituido por O, S y NR^3 ;

Y se selecciona entre el grupo constituido por

- alquileno inferior;
- $-\text{CH}_2-\text{O}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{S}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;
- $-\text{O}-$;
- $-\text{S}-$;
- $-\text{NH}-$;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{S}(\text{O})_p$ -(heteroarilo de 5 miembros)- $(\text{CR}^4_2)_s-$;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4_2)_s-$;

en el que

cada uno de n y s es independientemente 0 o un número entero de 1-2; y

G^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2-$;
- $-\text{CH}_2-$;

ES 2 320 525 T3

- $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$;
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$; y
- $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$;

Z es CR^4 o N;

q es 1 ó 2;

G^3 es un resto monovalente o bivalente seleccionado entre el grupo constituido por:

- alquilo inferior;
- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcoxycarbonilo inferior;
- $-\text{OR}^6$;
- $-\text{SR}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;
- $-\text{OCOR}^6$;
- $-\text{COR}^6$;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NO}_2$;
- $-\text{CN}$;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;

ES 2 320 525 T3

- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; y
- un enlace bivalente de estructura $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$.

en el que

cada T^2 representa independientemente N, CH o $\text{CG}^{3'}$; y

T^3 representa S, O, $\text{CR}^4\text{G}^{3'}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2$ o NR^3 ; en el que

$\text{G}^{3'}$ representa cualquiera de los restos G^3 definidos anteriormente que son monovalentes; y

el extremo T^2 se une a L, y T^3 se une a D, formando un anillo condensado de 5 miembros;

A y D son CH;

B y E son CH;

L es CH;

con la condición de que el anillo de fenilo resultante tiene como sustituyente G^3 dicho enlace bivalente de estructura $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$;

J es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por

- arilo;
- piridilo; y
- cicloalquilo.

q representa el número de sustituyentes G^4 sobre el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y

G^4 es un resto monovalente o bivalente seleccionado entre el grupo constituido por

- $-\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- alquenilo inferior;
- cicloalquenilo inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con halógeno;

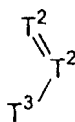
ES 2 320 525 T3

- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- 5 • alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- 10 • alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxi;
- 15 • alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- 20 • -OR⁶;
- -SR⁶;
- -S(O)R⁶;
- 25 • -S(O)₂R⁶;
- alcoxí halogenado inferior;
- alquiltio halogenado inferior;
- 30 • alquilsulfonio halogenado inferior;
- -OCOR⁶;
- 35 • -COR⁶;
- -CO₂R⁶;
- -CON(R⁶)₂;
- 40 • -CH₂OR³;
- -NO₂;
- 45 • -CN;
- amidino;
- guanidino;
- 50 • sulfo;
- -B(OH)₂;
- 55 • arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- 60 • heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- -OCO₂R³;
- 65 • heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;

ES 2 320 525 T3

- $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $-\text{S}(\text{O})_p$ (heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- $-\text{CHO}$;
- $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; y
- enlaces bivalentes que forman anillos condensados unidos a y que conectan posiciones adyacentes del anillo J, donde dichos enlaces tienen las estructuras:

a)



en la que

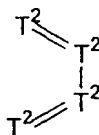
cada T^2 representa independientemente N, CH o $\text{CG}^{4'}$;

T^3 representa S, O, $\text{CR}^4\text{G}^{4'}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2$ o NR^3 ; en la que

$\text{G}^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y

la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^2 y T^3 ;

b)



en la que

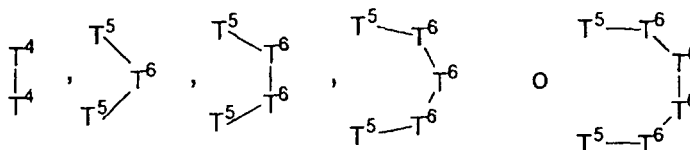
cada T^2 representa independientemente N, CH o $\text{CG}^{4'}$; en la que

$\text{G}^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y

con la condición de que un máximo de dos átomos de unión T^2 puedan ser N; y

la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^2 ; y

c)



en las que

cada T^4 , T^5 y T^6 representa independientemente O, S, $\text{CR}^4\text{G}^{4'}$, $\text{C}(\text{R}^4)_2$ o NR^3 ; en la que

ES 2 320 525 T3

$G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y

la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^4 o T^5 ;

con las condiciones de que:

- i) cuando un T^4 es O, S o NR^3 , el otro T^4 sea $CR^4G^{4'}$ o $C(R^4)_2$;
- ii) un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 pueda contener un máximo de dos heteroátomos O, S o N; y
- iii) en un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos T^6 son átomos de O, dichos átomos de O se separen por al menos un átomo de carbono;

cuando G^4 es un grupo alquilo situado sobre el anillo J adyacente al enlace $-(CR^4)_p-$, y X es NR^3 donde R^3 es un sustituyente alquilo, entonces G^4 y el sustituyente alquilo R^3 sobre X pueden unirse para formar un enlace de estructura $-(CH_2)_{p'}$ en la que p' es 2, 3 ó 4, con la condición de que la suma de p y p' sea 2, 3 ó 4, dando como resultado la formación de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno;

y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando cada uno de dos grupos R^3 o R^6 es alquilo y se sitúa sobre el mismo átomo de N, puedan unirse mediante un enlace, un O, un S o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-7 átomos en el anillo;
- cuando un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, ese anillo pueda tener hasta 5 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por amino, amino sustituido con mono-alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfuro y ciano; y
- cuando cualquier grupo alquilo está unido a O, S o N y tiene un sustituyente hidroxilo, entonces dicho sustituyente hidroxilo se separa mediante al menos dos átomos de carbono de O, S o N a los que el grupo alquilo está unido,

y donde el término “inferior” se refiere a un máximo de 7 átomos de carbono,

alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene un máximo de 12 átomos de carbono, puede ser lineal o ramificado con ramificación sencilla o múltiple,

arilo se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono,

cicloalquilo se refiere a un carbociclo saturado que contiene entre 3 y 12 carbonos,

cicloalqueno se refiere a un carbociclo insaturado no reactivo y no aromático que contiene entre 3 y 12 carbonos,

heterociclilo se refiere a un sistema de cinco a siete miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar insaturado o total o parcialmente saturado, y está sin sustituir o sustituido,

heteroarilo se refiere a un sistema aromático monocíclico o bicíclico condensado con entre 5 y 10 átomos en total de los que 1-4 son heteroátomos seleccionados entre el grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre y donde siendo el resto carbono, y alqueno se refiere a un radical insaturado que tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado con ramificación sencilla o múltiple y que contiene hasta 3 dobles enlaces.

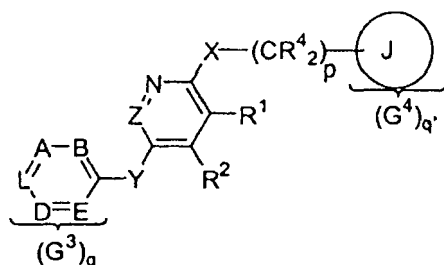
7. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que, en el anillo que comprende A, B, D, E y L y un enlace bivalente de estructura $T^2=T^2-T^3$, el extremo T^2 representa N y la unidad T^3 de dicho enlace representa S, O, CR^4_2 o NR^3 .

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Uso de un compuesto de la reivindicación 6 para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar a un mamífero que tiene una afección **caracterizada** por procesos de angiogénesis anormal o hiperpermeabilidad.

10. El uso de la reivindicación 9, en el que dicha afección es crecimiento tumoral; retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión de la vena retinal isquémica, retinopatía de prematuridad y degeneración macular relacionada con la edad; artritis reumatoide; psoriasis; o un trastorno bulloso asociado con formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo ampollas pemfigoides, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

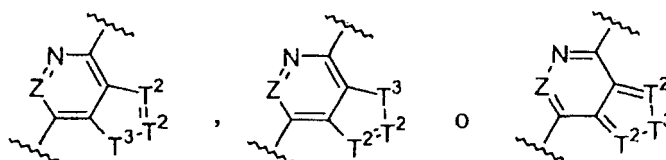
11. Un compuesto que tiene la fórmula estructural generalizada



en la que

R^1 y R^2 :

forman juntos un enlace que contiene dos restos T^2 y un resto T^3 , en la que dicho enlace, junto con el anillo al que está unido, forma un grupo bicíclico de estructura



en las que

cada T^2 representa independientemente N, CH o CG^1 ; y

T^3 representa S, O, CR^4G^1 , $C(R^4)_2$ o NR^3 ;

y en la que

G^1 es un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo constituido por

- $-N(R^6)_2$;
- $-NR^3COR^6$;
- halógeno;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- alquenilo inferior;
- cicloalquenilo inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;

ES 2 320 525 T3

- alquilo sustituido con hidroxí;
- alquilo sustituido con ciano;
- 5 • alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- 10 • alquilo sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- 15 • alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- 20 • alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilamino sustituido con hidroxí;
- alquilamino sustituido con ciano;
- 25 • alquilamino sustituido con carboxi;
- alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- 30 • alquilamino sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- -OR⁶;
- -SR⁶;
- 35 • -S(O)R⁶;
- -S(O)₂R⁶;
- alcoxi halogenado inferior;
- 40 • alquiltio halogenado inferior;
- alquilsulfonio halogenado inferior;
- 45 • -OCOR⁶;
- -COR⁶;
- -CO₂R⁶;
- 50 • -CON(R⁶)₂;
- -CH₂OR³;
- 55 • -NO₂;
- -CN;
- amidino;
- 60 • guanidino;
- sulfo;
- 65 • -B(OH)₂;
- arilo opcionalmente sustituido;

ES 2 320 525 T3

- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclo saturado opcionalmente sustituido;
- 5 • heterociclilalquilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- 10 • heterociclilalquilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 15 • heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- $-\text{S(O)}_p(\text{heteroarilo opcionalmente sustituido})$;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 20 • $-\text{S(O)}_p(\text{heteroarilalquilo opcionalmente sustituido})$;
- $-\text{CHO}$;
- 25 • $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$.

30 R^3 es H o alquilo inferior;

R^6 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por

- 35 • H;
- alquilo;
- cicloalquilo;
- 40 • arilo opcionalmente sustituido; y
- arilalquilo inferior opcionalmente sustituido,
- 45 • alquil inferior- $\text{N}(\text{R}^3)_2$; y
- alquil inferior-OH.

R^4 es H, halógeno o alquilo inferior.

50 p es 0, 1 ó 2;

X se selecciona entre el grupo constituido por O, S y NR^3 ;

55 Y se selecciona entre el grupo constituido por

- alquileno inferior;
- $-\text{CH}_2-\text{O}-$;
- 60 • $-\text{CH}_2-\text{S}-$;
- $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;
- $-\text{O}-$;
- 65 • $-\text{S}-$;

ES 2 320 525 T3

- -NH-;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{S}(\text{O})_p-(\text{heteroarilo de 5 miembros})-(\text{CR}^4_2)_s-$;
- $-(\text{CR}^4_2)_n-\text{C}(\text{G}^2)(\text{R}^4)-(\text{CR}^4_2)_s-$;

en la que

cada uno de n y s es independientemente 0 o un número entero de 1-2; y

G^2 se selecciona entre el grupo constituido por -CN, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;

- -O-CH₂-;
- -S(O)-;
- -S(O)₂-;
- -CH₂-;
- -S(O)CH₂-;
- -S(O)₂CH₂-;
- -CH₂S(O)-; y
- -CH₂S(O)₂;

Z es CR^4 ;

q es 1 ó 2;

G^3 es un resto monovalente o bivalente seleccionado entre el grupo constituido por:

- $-\text{NR}^3\text{COR}^6$;
- alquilo sustituido con carboxi;
- alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- -OR⁶;
- -SR⁶;
- -S(O)R⁶;
- -S(O)₂R⁶;
- -OCOR⁶;
- -COR⁶;
- $-\text{CO}_2\text{R}^6$;
- $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;
- $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$;
- $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$;
- -NO₂;
- -CN;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;

ES 2 320 525 T3

- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;

5 • heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

• heteroariloxi opcionalmente sustituido;

10 • -S(O)_p(heteroarilo opcionalmente sustituido);

• heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

• -S(O)_p(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

15 • -OCON(R⁶)₂;

• -NR³CO₂R⁶;

20 • -NR³CON(R⁶)₂; y

• un enlace bivalente de estructura T²=T²-T³.

en el que

25 cada T² representa independientemente N, CH o CG^{3'}; y

T³ representa S, O, CR⁴G^{3'}, C(R⁴)₂ o NR³; en el que

G^{3'} representa cualquiera de los restos G³ definidos anteriormente que son monovalentes; y

30 el extremo T² está unido a L, y T³ está unido a D, formando un anillo condensado de 5 miembros;

A y D representan independientemente N o CH;

35 B y E representan independientemente N o CH;

L representa N o CH; y

con las condiciones de que

40 a) el número total de átomos de N en el anillo que contiene A, B, D, E y L sea 0, 1, 2 ó 3; y

b) cuando L representa CH y cualquier G³ es un sustituyente monovalente, al menos uno de A y D sea un átomo de N; y

45 c) cuando L representa CH y un G³ es un enlace bivalente de estructura T²=T²-T³, entonces A, B, D y E también sean CH;

J es un anillo seleccionado entre el grupo constituido por

50 • arilo;

• piridilo; y

55 • cicloalquilo.

q' representa el número de sustituyentes G⁴ sobre el anillo J y es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y

G⁴ es un resto monovalente o bivalente seleccionado entre el grupo constituido por

60 • -N(R⁶)₂;

• -NR³COR⁶;

65 • halógeno;

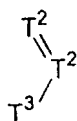
• alquilo;

ES 2 320 525 T3

- cicloalquilo;
- alquenilo inferior;
- 5 • cicloalquenilo inferior;
- alquilo sustituido con halógeno;
- alquilo sustituido con amino;
- 10 • alquilo sustituido con N-alquilamino inferior;
- alquilo sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- 15 • alquilo sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- alquilo sustituido con hidroxilo; alquilo sustituido con ciano;
- alquilo sustituido con carboxilo;
- 20 • alquilo sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilo sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- 25 • alquilamino sustituido con halógeno;
- alquilamino sustituido con amino;
- alquilamino sustituido con N-alquilamino inferior;
- 30 • alquilamino sustituido con N,N-di-alquilamino inferior;
- alquilamino sustituido con N-alcanoilamino inferior;
- 35 • alquilamino sustituido con hidroxilo;
- alquilamino sustituido con ciano;
- alquilamino sustituido con carboxilo;
- 40 • alquilamino sustituido con alcóxicarbonilo inferior;
- alquilamino sustituido con fenil-alcóxicarbonilo inferior;
- 45 • -OR⁶;
- -SR⁶;
- -S(O)R⁶;
- 50 • -S(O)₂R⁶;
- alcoxi halogenado inferior;
- 55 • alquiltio halogenado inferior;
- alquilsulfonio halogenado inferior;
- -OCOR⁶;
- 60 • -COR⁶;
- -CO₂R⁶;
- 65 • -CON(R⁶)₂;
- -CH₂OR³;

- -NO₂;
- -CN;
- amidino;
- guanidino;
- sulfo;
- -B(OH)₂;
- arilo opcionalmente sustituido;
- heteroarilo opcionalmente sustituido;
- heterociclilo saturado opcionalmente sustituido;
- heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido;
- -OCO₂R³;
- heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- heteroariloxi opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p(heteroarilo opcionalmente sustituido);
- heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido;
- -S(O)_p(heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);
- -CHO;
- -OCON(R⁶)₂;
- -NR³CO₂R⁶;
- -NR³CON(R⁶)₂; y
- enlaces bivalentes que forman anillos condensados unidos a y que conectan posiciones adyacentes de, el anillo J, en el que dichos enlaces tienen las estructuras:

a)



en la que

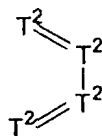
cada T² representa independientemente N, CH o CG^{4'};

T³ representa S, O, CR⁴G^{4'}, C(R⁴)₂ o NR³; en la que

G^{4'} representa cualquiera de los restos G⁴ definidos anteriormente que son monovalentes; y

la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T² y T³;

b)



en la que

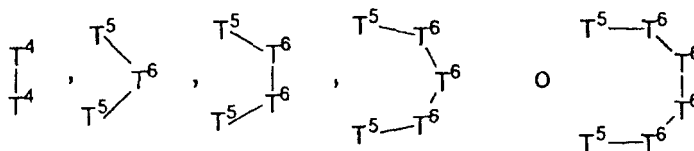
cada T^2 representa independientemente N, CH o $CG^{4'}$; en la que

$G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y

con la condición de que un máximo de dos átomos de unión T^2 puedan ser N; y

la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^2 ; y

c)



en las que

cada T^4 , T^5 y T^6 representa independientemente O, S, $CR^4G^{4'}$, $C(R^4)_2$ o NR^3 ; en la que

$G^{4'}$ representa cualquiera de los restos G^4 definidos anteriormente que son monovalentes; y

la unión al anillo J se consigue mediante los átomos terminales T^4 o T^5 ;

con las condiciones de que:

- i) cuando un T^4 es O, S o NR^3 , el otro T^4 sea $CR^4G^{4'}$ o $C(R^4)_2$;
- ii) un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 pueda contener un máximo de dos heteroátomos O, S o N; y
- iii) en un enlace que comprende los átomos T^5 y T^6 , cuando un grupo T^5 y un grupo T^6 son átomos de O, o dos grupos T^6 son átomos de O, dichos átomos de O se separan por al menos un átomo de carbono;

cuando G^4 es un grupo alquilo situado sobre el anillo J adyacente al enlace $-(CR^4)_p-$, y X es NR^3 donde R^3 es un sustituyente alquilo, entonces G^4 y el sustituyente alquilo R^3 sobre X pueden unirse para formar un enlace de estructura $-(CH_2)_{p'}$ en la que p' es 2, 3 ó 4, con la condición de que la suma de p y p' sea 2, 3 ó 4, dando como resultado la formación de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno;

y con las condiciones adicionales de que:

- en G^1 , G^2 , G^3 y G^4 , cuando cada uno de dos grupos R^3 o R^6 es alquilo y se sitúa sobre el mismo átomo de N, puedan unirse mediante un enlace, un O, un S o NR^3 para formar un heterociclo que contiene N de 5-7 átomos en el anillo;
- cuando un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, ese anillo pueda tener hasta 5 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por amino, amino sustituido con mono-alquilo inferior, amino sustituido con di-alquilo inferior, alcanoilamino inferior, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alcoxi inferior halogenado, alquiltio inferior halogenado, alcanoiloxi inferior, $-CO_2R^3$, $-CHO$, $-CH_2OR^3$, $-OCO_2R^3$, $-CON(R^6)_2$, $-OCON(R^6)_2$, $-NR^3CON(R^6)_2$, nitro, amidino, guanidino, mercapto, sulfo y ciano; y

ES 2 320 525 T3

- cuando cualquier grupo alquilo está unido a O, S o N y tiene un sustituyente hidroxilo, entonces dicho sustituyente hidroxilo se separa mediante al menos dos átomos de carbono de O, S o N a los que el grupo alquilo está unido,

5 y donde el término “inferior” se refiere a un máximo de 7 átomos de carbono,

alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene un máximo de 12 átomos de carbono, puede ser lineal o ramificado con ramificación sencilla o múltiple,

10 arilo se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono,

cicloalquilo se refiere a un carbociclo saturado que contiene entre 3 y 12 carbonos,

15 cicloalquenilo se refiere a un carbociclo insaturado no reactivo y no aromático que contiene entre 3 y 12 carbonos,

heterociclilo se refiere a un sistema de cinco a siete miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar insaturado o total o parcialmente saturado, y está sin sustituir o sustituido,

20 heteroarilo se refiere a un sistema aromático monocíclico o bicíclico condensado con entre 5 y 10 átomos en total de los que 1-4 son heteroátomos seleccionados entre el grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre y donde siendo el resto carbono, y alquenilo se refiere a un radical insaturado que tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado con ramificación sencilla o múltiple y que contiene hasta 3 dobles enlaces.

25 12. Un compuesto de la reivindicación 11 en el que R^4 es H.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 14. Uso de un compuesto de la reivindicación 11 para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar a un mamífero que tiene una afección **caracterizada** por procesos de angiogénesis anormal o hiperpermeabilidad.

35 15. El uso de la reivindicación 14, en el que dicha afección es crecimiento tumoral; retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión de la vena retinal isquémica, retinopatía de prematuridad y degeneración macular relacionada con la edad; artritis reumatoide; psoriasis; o un trastorno bulloso asociado con formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo ampollas pemfigoides, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 320 525 T3

16. Un compuesto seleccionado entre el grupo comprendidos por

Ej. N°	Nombre del Compuesto conforme a la IPAC:
10	4-[(4-[(4-clorofenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
11	4-[(4-[(4-clorofenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
14	4-[(4-[(4-clorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
16	4-[(4-[(4-clorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
17	N-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-{4-[(4-clorofenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il}amina
18	N-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]amina
19	4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-7-(4-piridinilmetoxi)furo[2,3-d]piridazina
20	4-[(4-[(4-metoxifenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
21	N-(4-metoxifenil)-7-(4-piridinilmetoxi)furo[2,3-d]piridazin-4-amina

ES 2 320 525 T3

22	4-[(4-[(4-metoxifenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
23	N ⁷ -(1,3-benzotiazol-6-il)-N ⁴ -(4-clorofenil)tieno[2,3-d]piridazina-4,7-diamina
24	N-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]amina
27	N-(1H-indazol-5-il)-N-[4-(1H-indazol-5-ilamino)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]amina
28	N-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-[4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)furo[2,3-d]piridazin-7-il]amina
34	4-[(4-[(4-metoxifenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
35	4-[(4-[(3-clorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
36	4-[(4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
37	4-[(4-[(4-fluorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
38	4-[(4-[(4-bromofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
39	N-metil-4-[(4-[(4-metilfenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
40	N-metil-4-[(4-[(3-metilfenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
42	N-metil-4-[(4-[(4-(trifluorometil)fenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
43	N-metil-4-[(4-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
44	4-[(4-[(3-cloro-4-metoxifenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
45	4-[(4-[(4-[acetil(metil)amino]fenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
46	N-metil-4-[(4-[(4-(4-morfolinil)fenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil]-2-piridinacarboxamida

ES 2 320 525 T3

47	4-(((4-[(3,4-difluorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
48	N-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-{4-[(4-clorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il}amina
49	4-(((4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
50	4-(((4-[(2-metoxifenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
51	4-(((4-[(3-metoxifenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
52	4-(((4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
53	4-(((4-[(3,4-diclorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
54	4-(((4-[(3,5-dimetilfenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
55	4-(((4-(1H-indazol-5-ilamino)furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
56	N-(4-metoxifenil)-7-(4-piridinilmetoxi)furo[2,3-d]piridazin-4-amina
57	4-(((4-[(4-hidroxifenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
58	4-([7-(4-piridinilmetoxi)furo[2,3-d]piridazin-4-il]amino)fenol
59	4-(((4-anilino)furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
60	4-(((4-[(3-metoxi-4-metilfenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
61	N-(4-clorofenil)-7-([2-(4-morfolinilcarbonil)-4-piridinil]metoxi)furo[2,3-d]piridazin-4-amina
62	N-metil-4-(((4-[(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-2-piridinacarboxamida
63	Trifluoroacetato de 4-(((4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
64	{4-(((4-[(4-clorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il)oxi)metil)-2-piridinil}metanol

65	4-({[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilamino)furo[2,3-d]piridazin-7-il]oxi}metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
66	4-({[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilamino)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]oxi}metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
67	4-([4-[(4-fluorofenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il]oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
68	N-metil-4-([4-[(3-metilfenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il]oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
69	4-([4-[(4-metoxifenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il]oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
70	N-metil-4-([4-([4-(trifluorometoxi)fenil]amino)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
71	N-metil-4-([4-([4-(trifluorometil)fenil]amino)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]oxi)metil]-2-piridinacarboxamida
72	4-([4-[(4-bromofenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il]oxi)metil]-N-metil-2-piridinacarboxamida
73	4-({[4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]oxi}metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
74	4-({[4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]oxi}metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida
75	N-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-[4-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]amina
76	N-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-[4-[(4-bromofenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il]amina
78	N-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-[4-[(2,4-dimetilfenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il]amina
79	N-(1,3-benzotiazol-6-il)-N-[4-[(3-fluoro-4-metilfenil)amino]tieno[2,3-d]piridazin-7-il]amina
82A	4-([4-[(4-clorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il]oxi)metil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-piridinacarboxamida
82B	4-([4-[(4-clorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il]oxi)metil]-N-ciclopropil-2-piridinacarboxamida
82C	4-([4-[(4-clorofenil)amino]furo[2,3-d]piridazin-7-il]oxi)metil]-N-(2-hidroxietil)-2-piridinacarboxamida

ES 2 320 525 T3

[illegible]