



No. 11-099118- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:40:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 127



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE 6-(6-SUSTITUIDO-TRIAZOLOPIRIDACINA-SULFANIL)
5-FLUORO-BENZOTIAZOLES y 5-FLUORO-BENZIMIDAZOLES: PREPARACION
ABECACION COMO MEDICAMENTOS Y UTILIZACION COMO INHIBIDORES DE MET

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFTDOMICILIO PARIS, FRANCIA74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099118- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:40:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 127

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. **Conception NEMECEK**
c/o Sanofi Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

2. **Antonio UGOLINI**
c/o Sanofi Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia
3. **Eric BACQUE**
c/o Sanofi Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

4. **Dominique DAMOUR**
c/o Sanofi Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia
5. **Sylvie WENTZLER**
c/o Sanofi Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050180 Fecha: 04 de febrero de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/089509 A1 Fecha: 12 de agosto de 2010

6

Título (54)
DERIVADOS DE 6-(6-SUSTITUIDO-TRIAZOLOPIRIDACINA-SULFANIL) 5-FLUORO-
BENZOTIAZOLES Y 5-FLUORO-BENCIMIDAZOLES : PREPARACIÓN, APLICACIÓN COMO
MEDICAMENTOS Y UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE MET

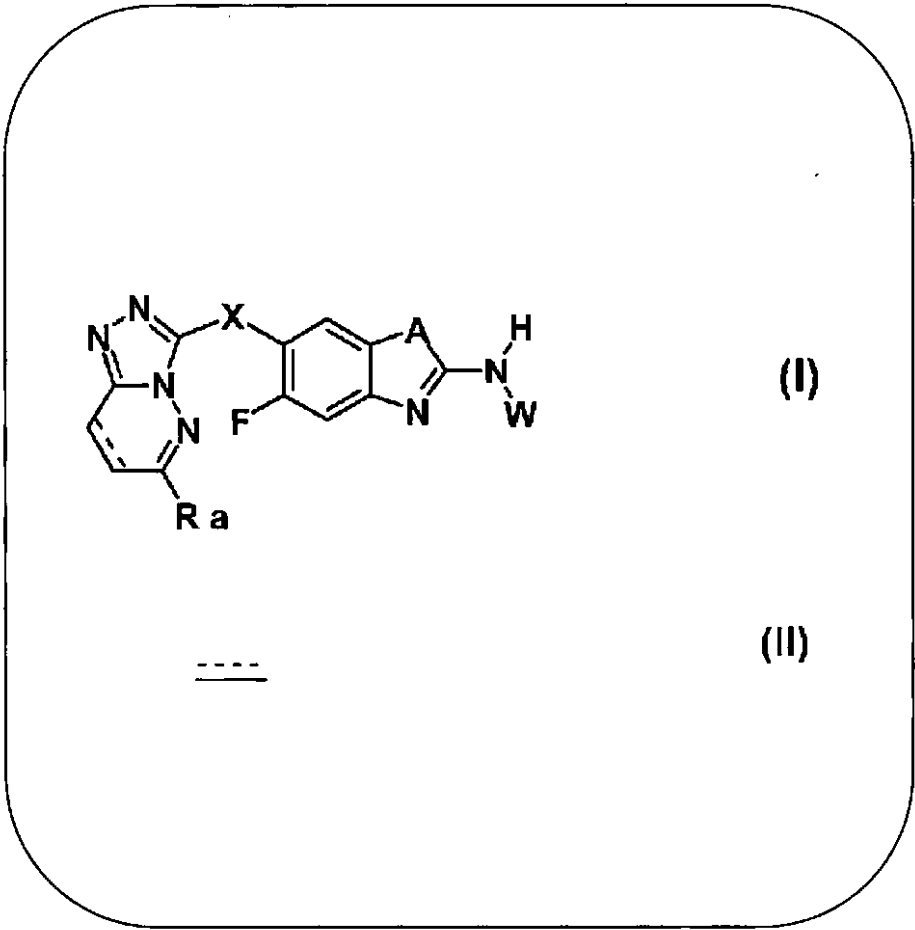
7

Clasificación Internacional (51) C07D 277/082

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	FR	6 de febrero de 2009	0900514
9	Comprobante de pago No.: 11-0069584		Fecha: 18 de julio de 2011	
	Comprobante de pago No.: 11-0071537		Fecha: 25 de julio de 2011	
	Comprobante de pago No.: 11-0073986		Fecha: 2 de agosto de 2011	
10	Anexos:			
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.			
☒	Comprobante de pago por 26 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$702.000.oo.			
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒	Poderes, si fuere el caso.			
☒	Documento de cesión de los inventores Conception Nemecek y Antonio Ugolini al solicitante o a su causante.			
☐	Declaraciones.			
☒	Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/089509 A1.			
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☒	Arte final 12x12			
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : LuZ Clemencia Soledad
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/089509 A1

Descripción:

Páginas en español 74

Reivindicaciones: Número (s) 36

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

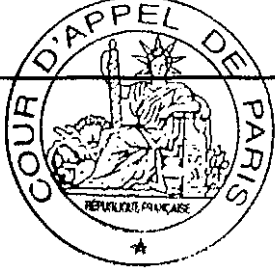
3. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de nombre de la Sociedad Solicitante y de la adición de los inventores Dominique Damour, Sylvie WENTZLER y Eric BACQUE.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER



REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative ceases, the first alternate shall again in their sequence, by the same order, replace the principal representative depending on case, and the second or third alternate will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall be at such time.

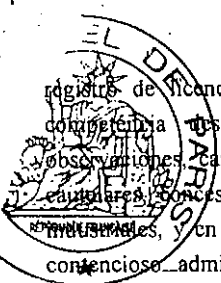
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary

COUR D'APPEL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE TENGO A LA VISTA

22 JUL 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

SANOFI

174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

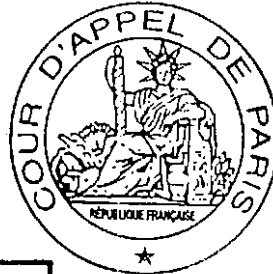
Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par *M. BAILEY*

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

24 JUIN 2011

6. le

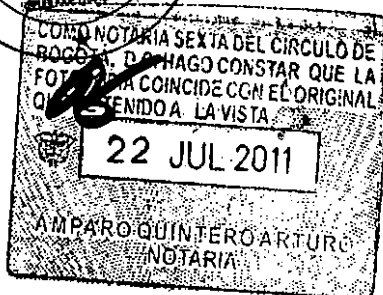
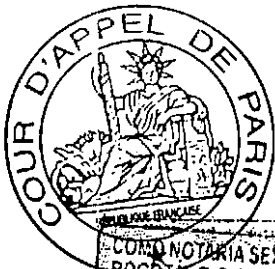
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *45089*

9. Sceau : *Jean MARTIN*

10. Signature : *Jean MARTIN*
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00 / Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaria de Paris (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

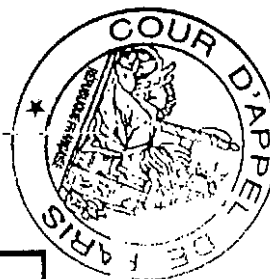
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI para efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 24 JUIN 2011

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45086

9. Sceau :

10. Signature : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

REPRESENTACIÓN Y PODER

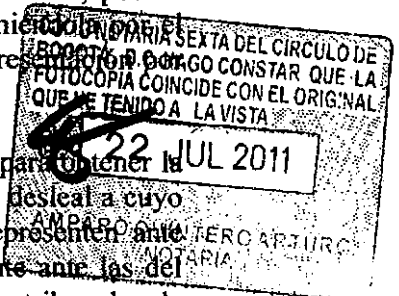
Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFI

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiendo solo el hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,



Jeannette Insigraes Melo
Jeannette Insigraes Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)
Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

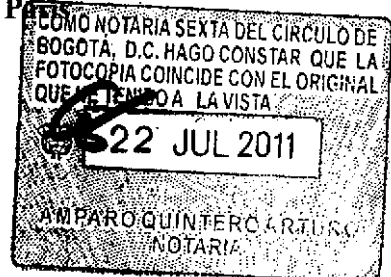
APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (Firma ilegible)
Jean Martin
Abogado General



(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

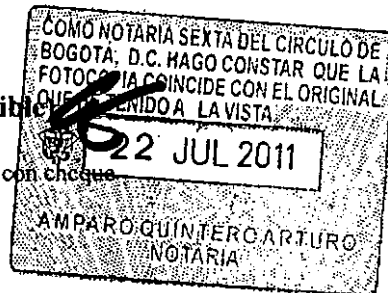
Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS París No. D 323 377 390



APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

Jeannette Insighares Melo
Jeannette Insighares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

11

CERTIFICADO

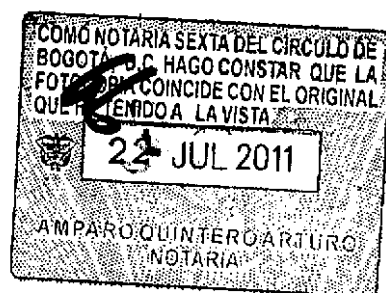
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082590
Neuporte insign
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
ES FUNCIONARIO SIN FIRMAR

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01
Neuporte
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
COINCIDE CON EL ORIGINAL
HABIENDO A LA VISTA
22 JUL 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

12
ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of February 6, 2009 for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to Sanofi-aventis (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No.FR2009/008, and entitled

6-(6-SUBSTITUTED TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL) 5-FLUOROBENZOTHIAZOLE AND 5-FLUOROBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES: PREPARATION, AND USE AS MEDICAMENTS AND AS MET INHIBITORS

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

FR Priority Application Filing Date: February 6, 2009
FR Priority Application No.: 0900514

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Villiers sur Seine, France on this 11th day of March, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]

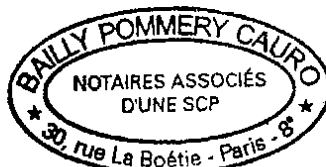
Inventor's Name: NEMECEK Conception

Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

M^r Antoine BAILLY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

Witnessed by:

MANGUER MELON Dominique





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 07 JUIN 2011

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 40268

9. Sceau : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



13

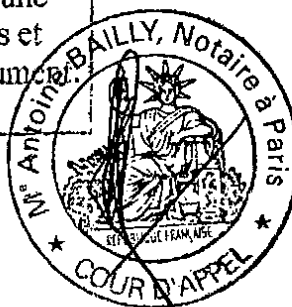
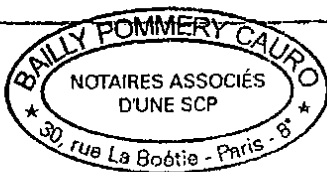
Signed at Vitry sur Seine, FRANCE on this 25th day of FEBRUARY, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: *Antonio Ugolini*Inventor's Name: UGOLINI AntonioResidential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

MAILLERON Jean Luc*J. Mailleron*

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Antonio UGOLINI
et Madame Conception NEMECEK,
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



sanofi-aventis Ref No. FR2009/008

CESIÓN Y ACUERDO

Con vigencia del 5 de febrero de 2009, por el valor recibido y con la intención de que sea legalmente vinculante, yo/nosotros, los suscritos inventores copartícipes (Cesionistas), vendemos, cedemos y transferimos a Sanofi-aventis (Cesionario), 174 avenue de France, 75013 PARÍS, FRANCIA, y sucesores, cesionarios y representantes legales, el total derecho, título intereses de mi/nuestro invento y de cualesquier mejoras de éste para todos los países del mundo, relacionados con la solicitud de Patentes de Invención por ellos, Expediente Abogado No. FR2009/008, y titulares.

DERIVADOS DE 6(6-TRIAZOLOPIRIDAZINE-SULFANIL), 5-BENZOTIAZOLE DE FLUOR Y DE BENZIMIDAZOLE DEE FLUOR: PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS Y COMO INHIBIDOTRES MET

y todas las solicitudes de patentes que reivindiquen prioridades de dichas solicitudes de prioridad o que deriven de éstas.

Fecha de Solicitud de Registro Prioritario FR:

Febrero 6 de 2009

No. de solicitud de Prioridad FR:

0900514

y todos los derechos y privilegios, incluidos cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención para la Protección de la Propiedad Industrial, incluido el derecho a reivindicar prioridad basado en las anteriores solicitudes, y de conformidad con cualquiera y todas las Patentes de Invención que sean otorgadas por ello, y todos los derechos, títulos e intereses en cada una de las patentes registradas o por registrar de dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluidas las continuaciones, divisiones, renovaciones, reactivación y toda solicitud substituta de dicha solicitud prioritaria, y cualquiera y todas las patentes que puedan expedirse de éstas, y cualesquier reediciones, en trámite y extensiones, y los derechos exclusivos gubernamentales del mismo.

Yo/nosotros autorizo/autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualquiera y todas las patentes de tal invención a dicho cesionario o su sucesores, abogados y representantes legales, o al designado que el cesionario haya podido designar.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

15-

Yo/nosotros acuerdo/acordamos que, cuando me/nos sea solicitado, sin cargo alguno para dicho cesionario pero a sus expensas, firmaremos todos los documentos, tomaremos los juramentos legales y realizaremos todos los actos que puedan ser necesarios, aconsejables o convenientes para asegurar y mantener las patentes de tal invención en cualquiera y todos los países y para transferir el título de propiedad de éste en dicho concesionario, sus sucesores, abogados, representantes legales o designados.

Yo/nosotros convenimos con dicho concesionario, sus sucesores, abogados y representantes legales, que todos los derechos y bienes aquí transferidos están libres de cualquier gravamen, y que tengo/tenemos el pleno derecho a transferir la misma como se ha expresado en este documento.

Firmado en Vitry sur Seine, Francia el 11 de marzo de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firma ilegible)
Nombre del Inventor: NEMECEK Conception
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

Testigo:
MANGUER MELON Dominique (Firma ilegible)

Firmado en Vitru sur Seine/ Francia el 25 de febrero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma (Firma ilegible)
Nombre del Inventor: UGOLINI Antonio
c/o Sanofi-Aventis
Departamento de Patentes
174 avenue de France
75013 PARÍS, FRANCIA

Testigo:
MALLEROY Jean-Luc (Firma ilegible)

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma del Señor Antonio UGOLINI y de la Señora Conception NEMECEK puestas en estos documentos.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

16
Este certificado no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

Sello de BAILLY POMMERY CAURO
NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP
30, rue de la Boétie – París 8

BAILLY POMMERY CAUDO
Notarios Socios de una SCP
30, rue de la Boétie, París 8

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **07 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **40268**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082591

Jean-L. 12/19
Cuya firma aparece en el
documento de legitimación
y funciones indicadas

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 août 2010 (12.08.2010)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/089509 A1

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 277/82 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050180

(22) Date de dépôt international :
4 février 2010 (04.02.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0900514 6 février 2009 (06.02.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
NEMECEK, Conception [FR/FR]; c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013
Paris (FR). UGOLINI, Antonio [CA/FR]; c/o sanofi-
aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra; c/
o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

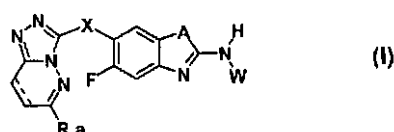
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasicn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : DERIVATIVES OF 6-(6-SUBSTITUTED-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL) 5-FLUORO-BENZOTHAZOLES AND 5-FLUORO-BENZIMIDAZOLES, PREPARATION THEREOF, USE THEREOF AS DRUGS, AND USE THEREOF AS MET INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES DE 6-(6-SUBSTITUE-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL) 5-FLUORO-BENZOTHAZOLES ET 5-FLUORO-BENZIMIDAZOLES : PREPARATION, APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET UTILISATION COMME INHIBITEURS DE MET



(I)

(III)

(57) Abstract : The invention relates to novel products of the formula (I) where: (II) is a single or double bond; F is a fluorine atom, R_a is H, Hal, alkoxy, O-cycloalkyl, -O- heterocycloalkyl; -NH-cycloalkyl, -NH-heterocycloalkyl, heteroaryl, phenyl, NHCOalk, NHCOcycloalk or NR₁ R₂; X is S, SO or SO₂, A is NH or S; W is H, alkyl, or COR with R being cycloalkyl; alkyl optionally substituted by NR₃R₄, alkoxy, hydroxy, phenyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl; alkoxy optionally substituted by NR₃R₄, i.e. a O-(CH₂)_n-NR₃R₄ radical, an O-phenyl or an O-(CH₂)_n-phenyl radical, with phenyl optionally substituted and n = 1 to 4; or the NR₁ R₂ radical; R₁ is H or alk and R₂ is H, cycloalkyl or alkyl; R₃ and R₄ are H, alk, cycloalkyl, heteroaryl or phenyl; R₁, R₂ and/or R₃, R₄ form a cycle together with N optionally containing O, S, N and/or NH; heterocycloalkyl, heteroaryl and phenyl and cycles all being optionally substituted; wherein said products can be in any isomer or salt form, and can be used as drugs, in particular as MET inhibitors.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



WO 2010/089509 A1

L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I): dans laquelle (II) représente une liaison simple ou double; F représente un atome de fluor, Ra représente H, Hal, alcoxy, O-cycloalkyle, -O- hétérocycloalkyle; -NH-cycloalkyle, -NH-hétérocycloalkyle, hétéroaryle, phényle, NHCOalk, NHCOcycloalk ou NR1 R2; X représente S, SO ou SO2, A représente NH ou S; W représente H, alkyle ou COR avec R représente cycloalkyle; alkyle éventuellement substitué par NR3R4, alcoxy, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle; alcoxy éventuellement substitué par NR3R4, céd un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-phényle ou O-(CH2)n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n= 1 à 4; ou le radical NR1 R2; R1 représente H ou alk et R2 représente H, cycloalkyle ou alkyle; R3 et R4 représentent H, alk, cycloalkyle, hétéroaryle ou phényle; R1, R2 et/ou R3,R4 forment avec N un cycle renfermant éventuellement O, S, N et/ou NH; tous hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle et cycliques étant éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de MET.

**DERIVADOS DE 6-(6-SUSTITUIDO-TRIAZOLOPIRIDACINA-SULFANIL) 5-
FLUORO-BENZOTIAZOLES Y 5-FLUORO-BENCIMIDAZOLES : PREPARACIÓN,
APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS Y UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE
MET**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 6-(6-sustituido-
triazolopiridacina-sulfanil) 5-fluoro-benzotiazoles y 5-fluoro-bencimidazoles, a
su procedimiento de preparación, a los nuevos intermedios obtenidos, a su
aplicación como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que los
contienen y a la nueva utilización de dichos derivados de 6-(6-sustituido-
10 triazolopiridacina-sulfanil) 5-fluoro-benzotiazoles y 5-fluoro-bencimidazoles.

La presente invención se refiere más particularmente a nuevos derivados de
6-(6-sustituido-triazolopiridacina-sulfanil) 5-fluoro-benzotiazoles y 5-fluoro-
bencimidazoles que presentan una actividad anticancerosa, a través de la
modulación de la actividad de proteínas, en particular de quinasas.

- 15 Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en
quimioterapia son compuestos citotóxicos que plantean problemas
importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos
efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos utilizados
actúen selectivamente sobre las células cancerosas, con exclusión de las
20 células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de
una quimioterapia puede consistir, por lo tanto, en la utilización de
medicamentos que actúen sobre rutas metabólicas o sobre elementos
constitutivos de estas rutas, expresados mayoritariamente en las células
cancerosas, y que no se expresen, o se expresen poco en las células sanas.
25 Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la
fosforilación de grupos hidroxilo de restos específicos de proteínas, tales
como restos tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden
modificar de forma importante la función de las proteínas : de esta manera,
las proteínas quinasas juegan un papel importante en la regulación de una
30 gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el

metabolismo, proliferación celular, adhesión y motilidad celulares, diferenciación celular o supervivencia celular, jugando determinadas proteínas quinasas un papel central en el inicio, desarrollo y terminación de los eventos del ciclo celular.

- 5 Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, determinados procesos representan dianas atractivas para tratar determinadas enfermedades. Como ejemplo, se puede citar principalmente la angiogénesis y el control del ciclo celular así como el
- 10 un papel esencial. Estos procesos son esenciales principalmente para el crecimiento de los tumores sólidos así como para otras enfermedades : principalmente las moléculas inhibidoras de dichas quinasas son susceptibles de limitar las proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en los cánceres, y pueden intervenir en la prevención, regulación
- 15 o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer o también la apoptosis neuronal.

La presente invención tiene por objeto derivados nuevos dotados de efectos inhibidores sobre proteínas quinasas. Los productos según la presente invención pueden utilizarse de este modo principalmente para la prevención

20 o el tratamiento de enfermedades que pueden ser moduladas por la inhibición de proteínas quinasas.

Los productos según la presente invención presentan principalmente una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de quinasas. Entre las quinasas para las que se ha investigado una modulación de la

25 actividad, se prefieren MET así como los mutantes de la proteína MET.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de dichos derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del ser humano.

Así, uno de los objetos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerosa, actuando en particular frente a las quinasas. Entre las quinasas para las que se ha investigado una modulación de la actividad, se prefiere MET.

- 5 En la parte farmacológica a continuación, se muestra en ensayos bioquímicos y en líneas celulares que los productos de la presente solicitud inhiben así principalmente la actividad de autofosforilación de MET y la proliferación de las células cuyo crecimiento depende de MET o de sus formas mutantes.
- 10 MET, o Receptor del Factor de Crecimiento de Hepatocitos, es un receptor con actividad tirosina quinasa que se expresa en particular en las células epiteliales y endoteliales. El HGF, Factor de Crecimiento de Hepatocitos, está descrito como el ligando específico de MET. HGF es secretado por las células mesenquimales y activa el receptor MET que se homodimeriza.
- 15 Como consecuencia, el receptor se autofosforila en las tirosinas del dominio catalítico Y1230, Y1234 e Y1235.

La estimulación de MET por HGF induce la proliferación, scattering (o dispersión), motilidad celular, resistencia a apoptosis, invasión y angiogénesis.

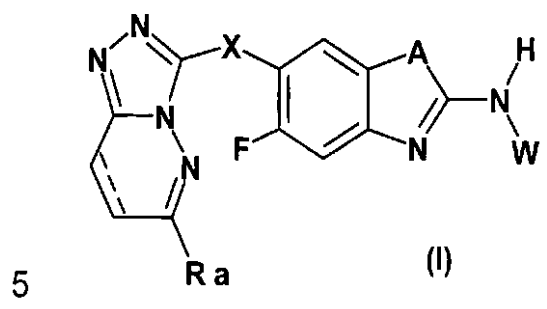
- 20 MET de la misma manera que HGF, se encuentra sobreexpresado en numerosos tumores humanos y en una gran variedad de cánceres. MET también se encuentra amplificado en tumores gástricos y glioblastomas. También se han descrito numerosas mutaciones puntuales del gen de MET en tumores, en particular en el dominio quinasa aunque también en el
- 25 dominio yuxtamembrana y el dominio SEMA. La sobreexpresión, amplificación o las mutaciones provocan la activación constitutiva del receptor y una desregulación de sus funciones.

- La presente invención se refiere así principalmente a inhibidores nuevos de la proteína quinasa MET y de sus mutantes, que pueden utilizarse para un
- 30 tratamiento antiproliferativo y antimetastásico, principalmente en oncología.

22

La presente invención se refiere igualmente a inhibidores nuevos de la proteína quinasa MET y de sus mutantes, que pueden utilizarse para un tratamiento antiangiogénico, principalmente en oncología.

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I):



en la que

--- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno ; un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo; -NH-cicloalquilo y -NH-heterocicloalquilo todos sustituidos opcionalmente ; un radical heteroarilo sustituido opcionalmente ; un radical fenilo sustituido opcionalmente ; un radical NHCOalquilo o NHCOcicloalquilo; o un radical NR1R2 tal como se define a continuación ;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)n-

fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo sustituido opcionalmente o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

- con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo todos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NHAik, N(Aik)₂ o fenilo sustituido opcionalmente; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

- estando todos los radicales definidos anteriormente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂, NHAik, N(alk)₂ y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o

2X

varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I), F representa un átomo de flúor.

La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) en los que Ra representa un átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno ; un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical heteroarilo sustituido opcionalmente ; un radical fenilo sustituido opcionalmente ; un radical -O-cicloalquilo sustituido opcionalmente; O-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente; -NH-cicloalquilo sustituido opcionalmente; -NH-heterocicloalquilo sustituido opcionalmente; un radical -NHCOalquilo o -NHCOcicloalquilo; o un radical NR₁R₂ tal como se ha definido anteriormente o a continuación.

teniendo los demás sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o a continuación.

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que --- , X y A tienen los significados indicados anteriormente o a continuación,

Ra representa un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical -O-cicloalquilo ; un radical -NHCOalk; o un radical -NR_{1a}R_{2a}; tal que R_{1a} y R_{2a} representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄ y fenilo sustituido opcionalmente ;

y W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR₃R₄ ; o el radical COR en el que R representa :

- 5 - un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- 10 - un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
- 15 - o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales
20 idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo sustituido opcionalmente o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido
25 opcionalmente ;

con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o
30 diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NAlk, N(Alk)₂ o fenilo sustituido opcionalmente; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que $\overline{\text{---}}$, X y A tienen los significados indicados anteriormente o a continuación ;

Ra representa un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical NHCOalk o un radical NR₁aR₂a; tal que R₁a y R₂a representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄ y fenilo sustituido opcionalmente ;

y W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR₃R₄ ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
 - un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
 - o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo sustituido opcionalmente o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;
- con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo o NH₂, NHAik, N(Aik)₂ o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;
- estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de

halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH_2 , NHalk , N(alk)_2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH_2 -heterocicloalquilo, fenilo, CH_2 -fenilo, heteroarilo, CO -fenilo y S -heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo
 5 están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , NHalk y N(alk)_2 , estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales
 10 de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que

— representa un enlace sencillo o doble

15 Ra representa un átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno ; un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical heteroarilo sustituido opcionalmente ; un radical fenilo sustituido opcionalmente ; un radical NHCOalquilo o NHCOcicloalquilo ; o un radical NR_1R_2 tal como se define a continuación ;

20 X representa S, SO o SO_2 ;

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR_3R_4 ; o el radical COR en el que R representa :

- 25
- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR_3R_4 , alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
 - un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR_3R_4 , alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical $\text{O-(CH}_2)_n$ -

fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo sustituido opcionalmente o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el opcional NH que contiene sustituido opcionalmente,

- con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NHAik, N(Alk)₂ o fenilo sustituido opcionalmente; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

- estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo

están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención que se refiere, por lo tanto, a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que --- representa un enlace sencillo o doble, se refiere, por lo tanto, precisamente a los productos de fórmula (I') que representan los productos de fórmula (I) en la que --- representa un enlace sencillo y los productos de fórmula (I'') que representan los productos de fórmula (I) en la que = representa un enlace doble.

Así, todos los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación representan particularmente los productos de fórmula (I') en la que --- representa un enlace sencillo.

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación representan igualmente los productos de fórmula (I'') en la que = representa un enlace doble.

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que --- , Ra y X tienen los valores definidos anteriormente o a continuación y :

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi o heterocicloalquilo ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
 - un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
 - o el radical NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR₃R₄ o con alcoxi o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;
 - con NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;
- estando los radicales heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los

32

átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que --- , Ra, X, A y W tienen uno cualquiera de los valores definidos anteriormente o a continuación, y el

10 radical NR₁R₂ es tal que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR₃R₄ o con alcoxi, o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios
15 heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

teniendo todos los demás sustituyentes las definiciones indicadas anteriormente ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación

25 en la que

--- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de halógeno o bien un radical fenilo sustituido opcionalmente,

X representa S, SO o SO₂

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o el radical COR en el que R representa :

- 5 - un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical fenilo, heteroarilo, NR₃R₄ o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- 10 - un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR₃R₄, es decir, un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄ ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
- 15 - o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes
20 elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo sustituido opcionalmente o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente
25 uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos
30 opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de

halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH_2 , NHalk , N(alk)_2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, CH_2 -heterocicloalquilo, CH_2 -fenilo, CO -fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos
 5 opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , NHalk y N(alk)_2 ,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales
 10 de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que --- , Ra y X tienen los valores definidos anteriormente o a continuación y :

15 A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o el radical COR en el que R representa :

-un radical alquilo sustituido opcionalmente con OCH_3 o NR_3R_4 ;

-un radical cicloalquilo

20 -un radical alcoxi sustituido opcionalmente con OCH_3 o NR_3R_4 , es decir un radical $\text{O-(CH}_2)_n\text{-OCH}_3$ o un radical $\text{O-(CH}_2)_n\text{-NR}_3\text{R}_4$, un radical O-fenilo o $\text{O-(CH}_2)_n\text{-fenilo}$, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 2 ;

- o el radical NR_1R_2 , en el que R_1 y R_2 son tales que uno de R_1 y R_2
 25 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R_1 y R_2 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR_3R_4 , o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios

heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de

5 nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

10 definidos anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, CH₂-heterocicloalquilo, CH₂-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos

15 opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales

20 de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que $\overset{\text{---}}{\text{---}}$, Ra y X tienen uno cualquiera de los valores definidos anteriormente o a continuación,

25 A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o el radical COR en el que R representa :

un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR₃R₄ ;

un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR_3R_4 , es decir un radical $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_3\text{R}_4$, un radical O-fenilo o $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenilo}$, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 2 ;

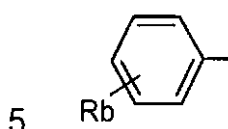
5 o el radical NR_1R_2 , en el que R_1 y R_2 son tales que uno de R_1 y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R_1 y R_2 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR_3R_4 , o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene
10 sustituido opcionalmente ;

con NR_3R_4 tal que R_3 y R_4 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_3 y R_4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando
15 este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R_1 y R_2 o R_3 y R_4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH_2 , NHalk , N(alk)_2 y los radicales alquilo, $\text{CH}_2\text{-heterocicloalquilo}$, $\text{CH}_2\text{-fenilo}$, CO-fenilo y S-heteroarilo , tales que en estos últimos radicales, los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos
20 opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4
25 átomos de carbono, NH_2 , NHalk y N(alk)_2 ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que , $\text{---}^{\text{---}}$ X, A y W tienen los significados indicados anteriormente o a continuación, Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de cloro o bien el radical :



con Rb que representa un átomo de halógeno o un radical S-heteroarilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂,

- 10 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

- En lo que se refiere a los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3
 15 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estos radicales contienen opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar opcionalmente el S opcional en forma SO o SO₂; estos radicales incluido el NH opcional que contienen pueden, por lo tanto, estar sustituidos opcionalmente principalmente con un radical elegido
 20 entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, alcoxi, NH₂, NHAik o N(Aik)₂;

En los productos de fórmula (I) y en el texto siguiente :

- el término radical alquilo (o Alk) designa los radicales, lineales y, llegado el
 25 caso, ramificados, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo y decilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados : se prefieren los radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y

más particularmente los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;

- el término radical alcoxi designa los radicales lineales y, llegado el caso, ramificados, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;

- el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y preferentemente el átomo de cloro, bromo o flúor.

10 - el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y designa así principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo ;

- el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 eslabones, interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre : se pueden citar, por ejemplo, los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridilo, azetidilo, piperacinilo, piperidilo, homopiperacinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, oxodihidropiridacinilo, o también oxetanilo o tietanilo estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ; se puede indicar que estos radicales heterocicloalquilos pueden contener un puente formado a partir de dos eslabones para formar, por ejemplo, un radical oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano o también azaespiro[3.3]heptano u otros ciclos azabicyclo-alcanos o azaespiro-alcanos.

- los términos arilo y heteroarilo designan los radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 eslabones, que pueden contener opcionalmente un eslabón $-C(O)-$, conteniendo los radicales

heterocíclicos uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre O, N, o S con N, llegado el caso, sustituido opcionalmente ;

- el término radical arilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen 6 a 12 eslabones tales como, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antracenilo, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y aún más particularmente el radical fenilo. Se puede indicar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón $-C(O)-$ es, por ejemplo, el radical tetralona ;

- el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen 5 a 12 eslabones : los radicales heteroarilo monocíclicos tales como, por ejemplo, los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, 3-furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 ó 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente entre los que más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridacinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente ; los radicales heteroarilo bicíclicos tales como, por ejemplo, los radicales benzotienilo tal como 3-benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinolona, tetralona, adamantilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano, etilendioxfenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, tetrahidropirrolpirazolilo, oxotetrahidropirrolpirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo u oxodihidropiridinopirazolilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;

Como ejemplos de radicales heteroarilos o bicíclicos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, indazolilo o pirazolilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente.

- 5 El o los radicales carboxilo de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados con grupos diversos conocidos por el experto en la técnica entre los que se pueden citar, por ejemplo :

- entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o

- 10 bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroxi-metil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina,

- 15 - entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcóxicarbonilo tal como, por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o bencilóxicarbonilo, pudiendo estar sustituidos estos radicales alquilo con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo
20 como, por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

- Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico,
25 propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos tales como, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico,

los ácidos arilmonosulfónicos, tales como ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

- Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre principalmente en los ciclohexanos monosustituídos, en los que el sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre los dobles enlaces, o bien sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.
- 15 Los radicales cíclicos que pueden formar por una parte R1 y R2 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los indicados anteriormente para los sustituyentes opcionales de los radicales heterocicloalquilo, es decir, uno o
- 20 varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, heteroarilo y CO-fenilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo y fenilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con
- 25 uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂; NHalk y N(alk)₂,

Los radicales cíclicos que pueden formar por una parte R1 y R2 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están principalmente sustituidos

30 opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos

entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, alcoxi, CH₂-pirrolidinilo, CH₂-fenilo, heteroarilo y fenilo, en los que los radicales alquilo, pirrolidinilo y fenilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, oxo y alcoxi.

Los radicales heterocicloalquilo tales como se han definido anteriormente representan principalmente los radicales azepanilo, morfolinilo y pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente, tales como se han definido anteriormente o a continuación.

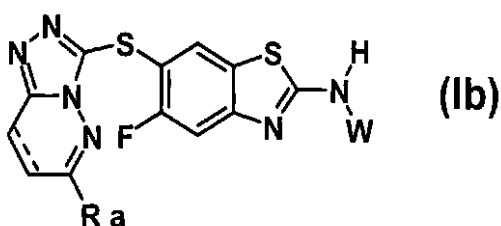
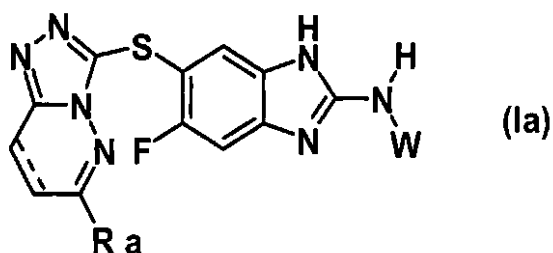
- 10 Cuando NR₁R₂ o NR₃R₄ forma un ciclo como se ha definido anteriormente, dicho ciclo aminado puede elegirse principalmente entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo, morfolino o piperacinilo, estando estos radicales ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica a continuación : por ejemplo
- 15 con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo y CH₂-fenilo, estando los radicales alquilo o fenilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.
- 20 El ciclo NR₁R₂ o NR₃R₄ puede elegirse más particularmente entre los radicales pirrolidinilo, morfolino sustituido opcionalmente con uno o dos radicales alquilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en el segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo, fenilo o CH₂-fenilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes
- 25 elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) en la que A representa NH, eligiéndose los sustituyentes Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales anteriormente o a continuación, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas

isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) en la que A representa S, eligiéndose los sustituyentes Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales anteriormente o a continuación, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Principalmente, la presente invención se refiere a los productos de fórmula (I) que responden a la fórmula (Ia) o (Ib) :

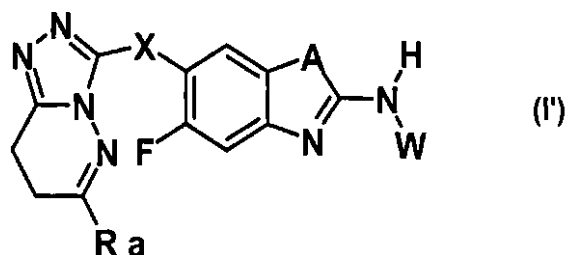


en las que --- , Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (Ia) y (Ib) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia) y (Ib).

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación en

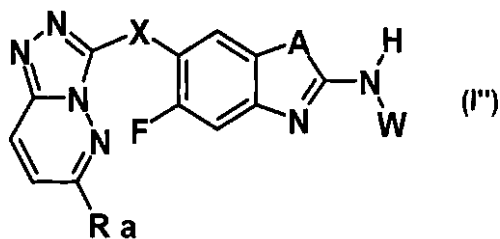
la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I') :



- 5 los sustituyentes Ra, X, A y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,
- estando dichos productos de fórmula (I') en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I').
- 10

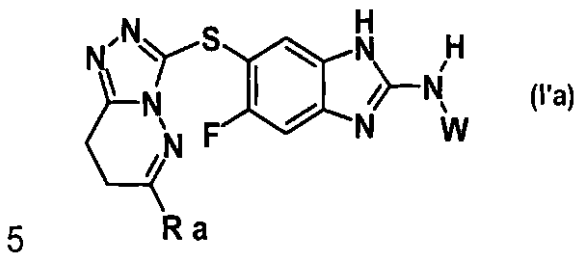
La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que = representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I'') :

15



- en la que los sustituyentes Ra, X, A y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,
- estando dichos productos de fórmula (I'') en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'').
- 20

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (Ia) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (Ia') :



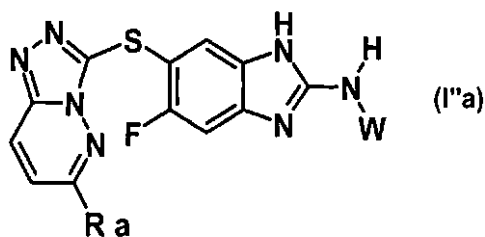
en las que Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I'a) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'a).

10

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (Ia) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que = representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I''a) :

15



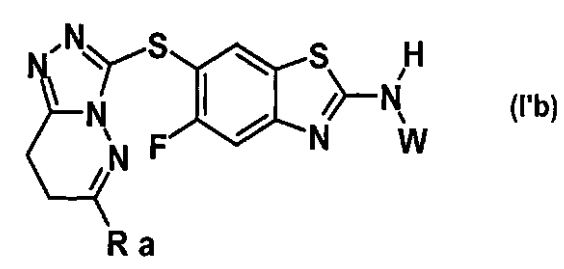
en las que Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I''a) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I''a).

20

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente o a continuación en

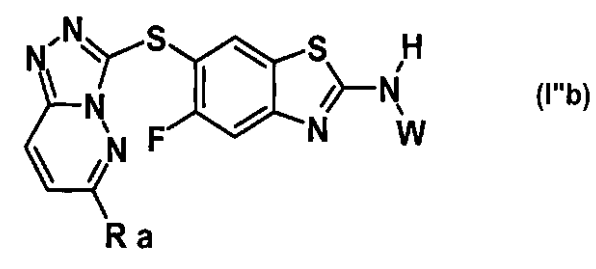
la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I'b) :



en las que Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I'b) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'b).

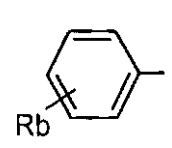
10 La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que = representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I''b) :



15 en las que Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I''b) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I''b).

Cuando en los productos de fórmula (I), Ra representa el radical :



Rb está principalmente en posición para.

Cuando Rb definido anteriormente representa un átomo de halógeno, Rb representa principalmente flúor.

La presente invención tiene muy particularmente por objeto los productos de
5 fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes :

- 1-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- (5-fluoro-6-([6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-
10 benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- 5-fluoro-6-([6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina
- 1-(5-fluoro-6-([6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 15 - 1-(6-([6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 1-(6-([6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-{6-([6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida
20
- N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetamida
- N-{6-([6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida
- 25 - N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-([6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

- 2-(4-ciclopropilpiperacina-1-il)-N-(5-fluoro-6-([6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

- 5 La presente invención tiene también por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente

La presente invención tiene así por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido

- 10 anteriormente en los que A representa NH.

La presente invención tiene así por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en los que A representa S.

- 15 Los productos según la invención pueden prepararse a partir de métodos convencionales de química orgánica. Los esquemas 1, 2, 2bis, 3, 4, 5 y 6 siguientes son ilustrativos de los métodos utilizados para la preparación de los productos de fórmula (I). A este respecto, éste no pretende limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

- 20 Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención pueden prepararse así principalmente según los procedimientos descritos en los esquemas 1, 2, 2bis, 3, 4, 5 y 6 siguientes.

- 25 La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 1 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 2 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 2bis tal como se define a continuación.

5 La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 3 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 4 tal como se define a continuación.

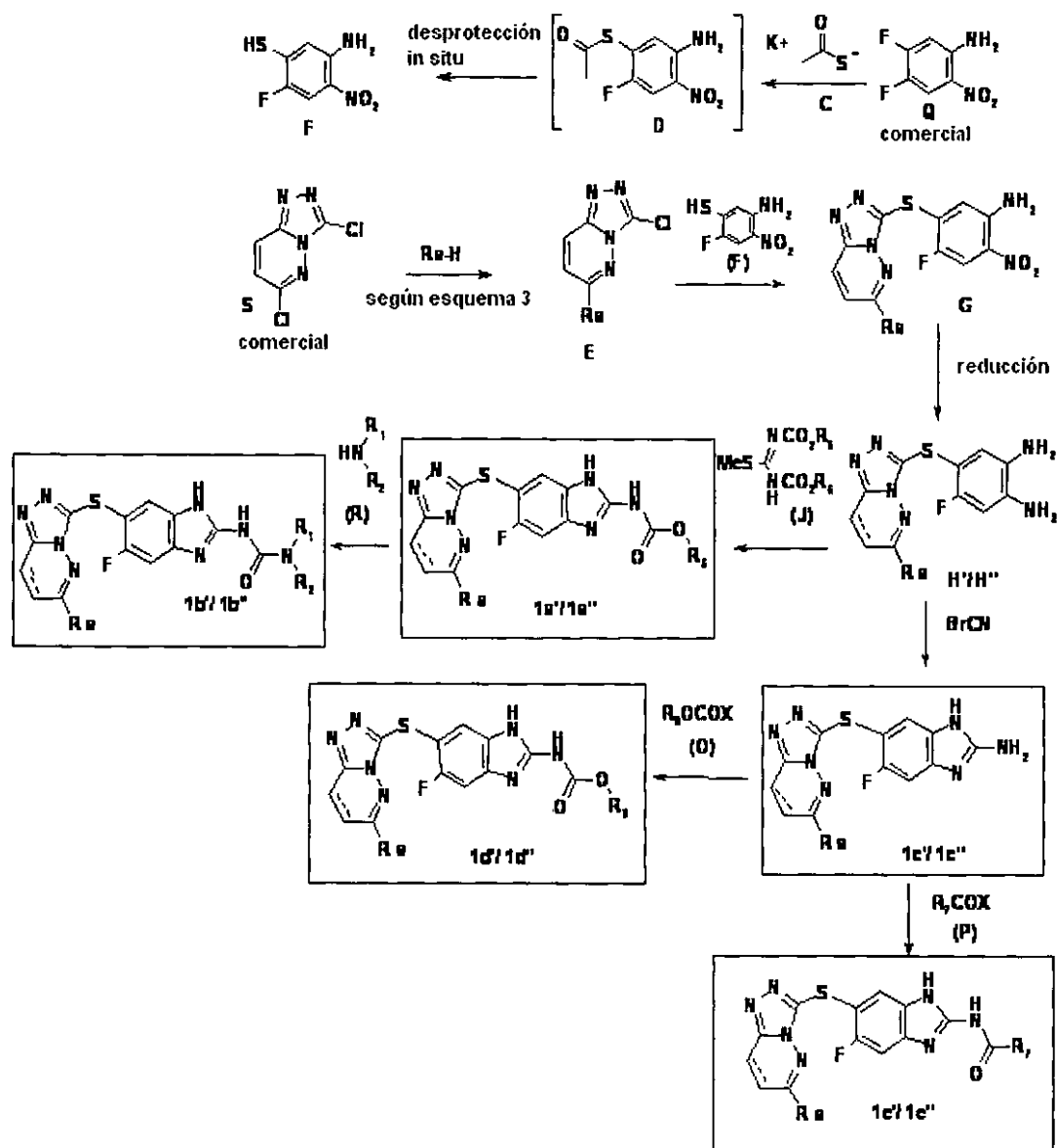
10 La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 5 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 6 tal como se define a continuación.

Así como, entre los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que --- representa un enlace sencillo o doble, se definen los productos de fórmula (I') que representan los productos de fórmula (I) en la que --- representa un enlace sencillo y los productos de fórmula (I'') que representan los productos de fórmula (I) en la que --- representa un enlace doble,

así mismo para los intermedios de síntesis tales como se definen a continuación de fórmulas (a), (b), (c), (d), (e) y (f) en la que --- representa un enlace sencillo o doble, se definen los compuestos de fórmulas (a'), (b'), (c'), (d'), (e') y (f') en la que --- representa un enlace sencillo y los compuestos de fórmulas (a''), (b''), (c''), (d''), (e'') y (f'') en la que --- representa un enlace doble.

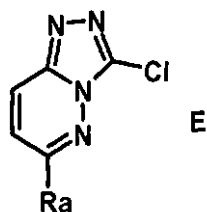
Esquema 1 : síntesis de derivados bencimidazoles de fórmulas (1a''), (1b''), (1c''), (1d''), (1e''), (1a'), (1b'), (1c'), (1d') y (1e')



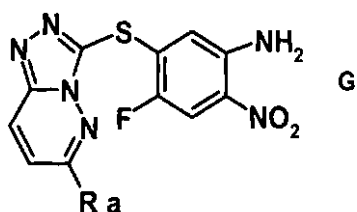
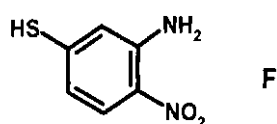
En el esquema 1 anterior, el sustituyente , Ra tiene los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), y los grupos CONR1R2, COR6 y COR7, que constituyen W, pueden tomar los valores de W tales como se han definido anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), cuando W ≠ H

En el esquema anterior 1, los bencimidazoles de fórmula general (1a''), (1b''), (1c''), (1d'') y (1e'') así como sus análogos reducidos de fórmula general

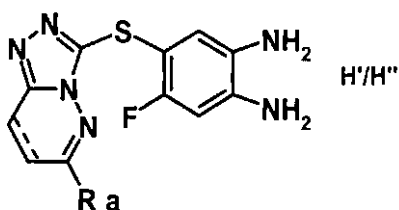
(1a'), (1b'), (1c'), (1d') y (1e') pueden prepararse a partir de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial de fórmula (S)..



Los compuestos (E) pueden obtenerse por las vías descritas en el esquema 5 3, siguiente.



Los compuestos (G) pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de 2-fluoro-4-nitro-5-amino-bencenotiol de fórmula (F) sobre los compuestos de fórmula (E). El compuesto de fórmula (F) puede obtenerse por introducción de la función tior sobre el derivado 2-nitro-4,5-difluoroanilina (Q) (compuesto comercial), por ejemplo, en presencia de tioacetato de potasio en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida, a una temperatura cercana a 20°C.



15

Los compuestos (H'') tales que --- representa un enlace doble pueden obtenerse, por ejemplo, por reducción con hierro (0) de los compuestos de fórmula (G), en un disolvente tal como metanol, en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 70°C.

52

Los compuestos (H') tales que --- representa un enlace sencillo pueden obtenerse, por ejemplo, por reducción con cinc (0) de los compuestos de fórmula (G), en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.

- 5 Más particularmente, los carbamatos de fórmula general (1a') y (1a'') pueden prepararse principalmente como se describe en la patente WO03028721A2, pero a partir, respectivamente, de un 2-fluoro-4,5-diamino fenil sulfuro de fórmula (H') y (H'') y de una pseudo tio-urea de fórmula (J), en presencia de ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol, a una temperatura
10 cercana a 80°C.

- Más particularmente, los bencimidazoles de fórmula general (1b') y (1b'') pueden prepararse respectivamente por reacción de una amina NHR₁R₂ de fórmula (R) (con R₁ y R₂ tales como se han definido anteriormente) sobre un carbamato de fórmula (1a') y (1a''), por ejemplo, en presencia de un
15 disolvente aprótico tal como 1-metil-2-pirrolidinona. La reacción se efectúa, por ejemplo, a una temperatura cercana a 120°C, en un tubo sellado bajo microondas.

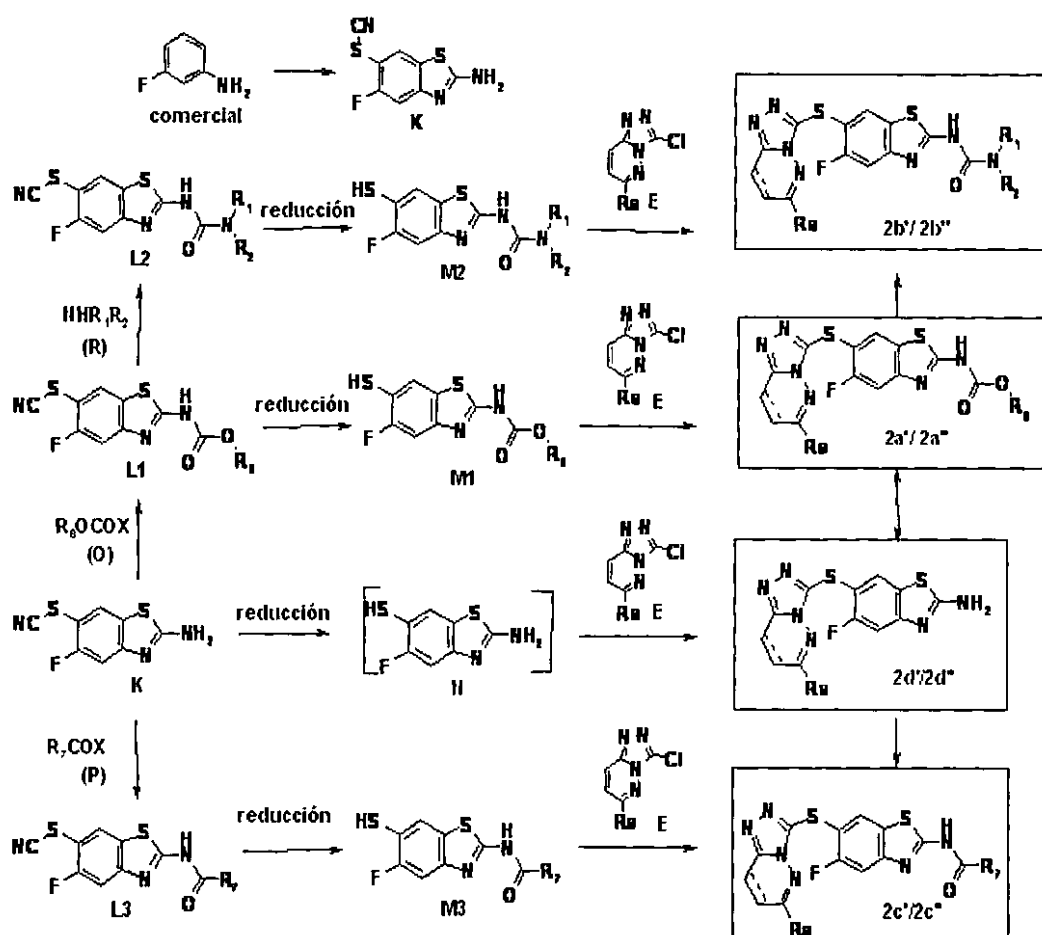
- Más particularmente, los 2-amino bencimidazoles de fórmula general (1c') y (1c'') pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de bromuro de cianógeno
20 sobre un compuesto de fórmula respectivamente (H') y (H''), en presencia de un disolvente prótico tal como etanol. La reacción se efectúa a una temperatura cercana a 80°C.

- Más particularmente, los carbamatos de fórmula general (1d') y (1d'') pueden obtenerse por reacción con un clorocarbonato de fórmula (O) (X=Cl) sobre un
25 compuesto de fórmula general respectivamente (1c') y (1c''), por ejemplo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio, a una temperatura cercana a 20°C.

Más particularmente, las carboxamidas (1e') y (1e'') pueden obtenerse respectivamente a partir de las aminas de fórmula general (1c') y (1c'')

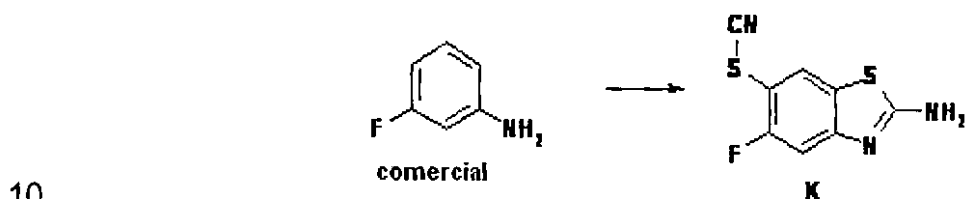
- por reacción de las aminas (1c') y (1c'') con un cloruro de ácido de fórmula (P) ($X = Cl$), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura cercana a 20°C.
- por reacción de las aminas (1c') y (1c'') con un anhídrido de ácido de fórmula (P) ($X = OCOR_7$), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura cercana a 20°C.
- 5 - por acoplamiento de las aminas (1c') y (1c'') con un ácido de fórmula (P) ($X = OH$) en las condiciones descritas, por ejemplo, por D.D . DesMarteau; V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9),1052), en presencia de 1-hidroxibenzotriazol y de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 40°C.
- 10

Esquema 2 : Síntesis de derivados benzotiazoles de fórmulas (2a'), (2b'), (2c'), (2d'), (2a''), (2b''), (2c''), (2d'')

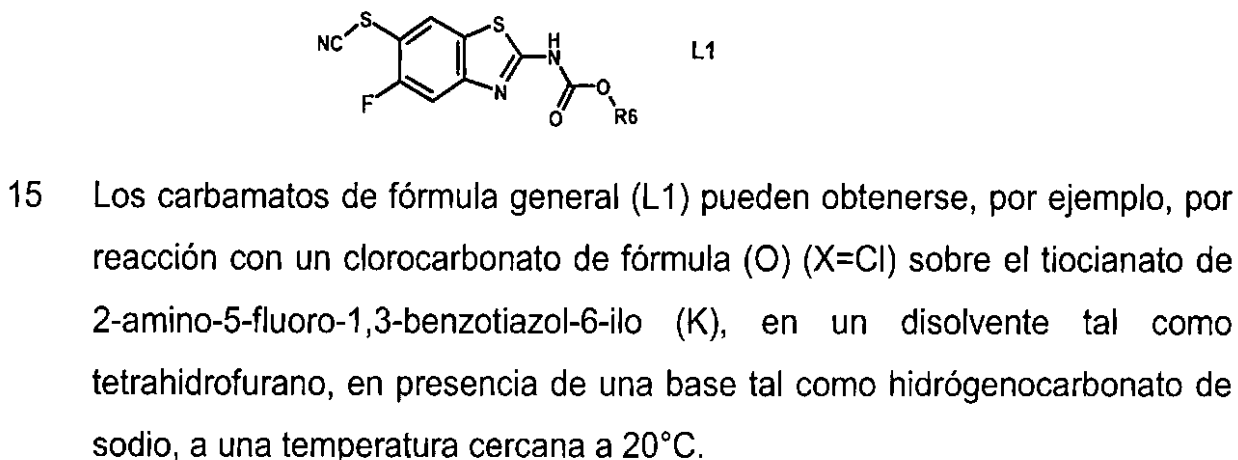


En el esquema 2 anterior, el sustituyente Ra tiene los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), y los grupos CONR1R2, COR6 y COR7, que constituyen W, pueden tomar los valores de W tales como se han definido anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), cuando $W \neq H$.

En el esquema 2 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2a''), (2b''), (2c'') y (2d'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (2a'), (2b'), (2c') y (2d') pueden prepararse a partir del tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (K).



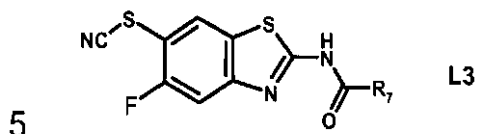
En el esquema 2 anterior, el tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) puede prepararse a partir de la 3-fluoroanilina de la manera descrita por K, Papke y R, Pohloudek-Fabini en *farmazie*; GE; 22, 5 1967, P229-233



Los compuestos de fórmula general (L2) pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de los carbamatos de fórmula (L1) en la que $R_6 = \text{fenilo}$, con las aminas NHR_1R_2 de fórmula (R) (con R_1 y R_2 tales como se han definido anteriormente), en presencia de un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a 20°C .

SS

Las ureas (2b') y (2b'') pueden obtenerse, por ejemplo, respectivamente a partir de los carbamatos (2a') y (2a'') en los que R6=fenilo, de la misma manera que las ureas (L2) se obtienen por reacción de las aminas sobre los carbamatos de tipo (L1).

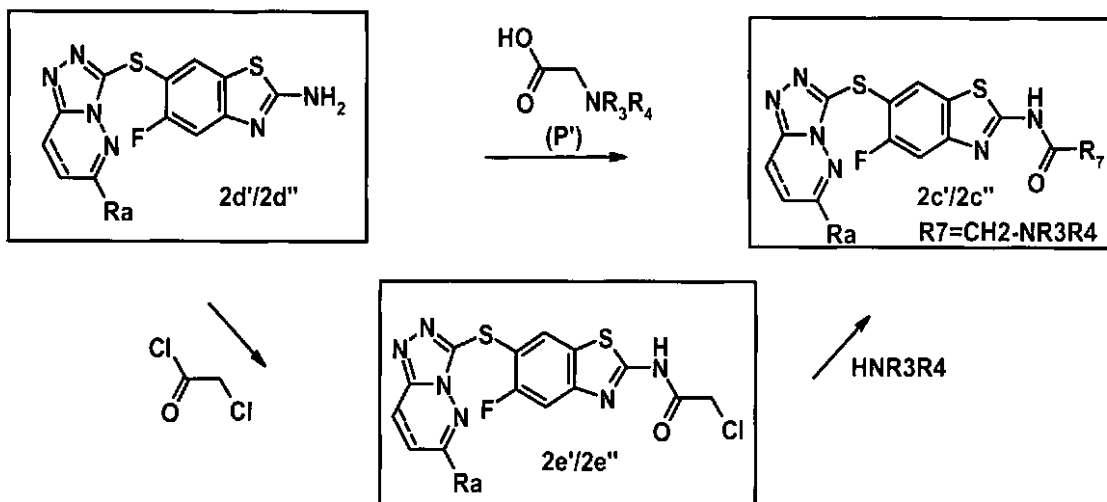


Los compuestos de fórmula general (L3) pueden obtenerse, por ejemplo :

- por reacción de un cloruro de ácido de fórmula (P) (X = Cl) sobre el tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura cercana a 20°C.
- por reacción de un anhídrido de ácido de fórmula (P) (X = OCOR7) sobre el tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura cercana a 20°C.
- por acoplamiento del tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) con un ácido de fórmula (P) (X=OH) en las condiciones descritas, por ejemplo, por D.D . DesMarteau; V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9),1052), en presencia de 1-hidroxibenzotriazol y de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 40°C.

De la misma manera que las carboxamidas (L3) pueden obtenerse por acilación de la amina (K), las carboxamidas (2c') y (2c'') pueden obtenerse respectivamente a partir de las aminas (2d') y (2d'').

Esquema 2bis : Vías de síntesis de los derivados glicinamida (2c') y (2c'')



En el esquema 2bis anterior, el sustituyente R₇ puede tomar el significado de un grupo aminometilo. Estas glicinamidas (2c'/2c'') pueden obtenerse por acoplamiento de las aminas (2d') y (2d'') con un ácido glicídico (P') utilizando los métodos descritos anteriormente para los ácidos (P) (X=OH).

Los ácidos glicídicos (P') pueden prepararse a partir del ácido bromoacético y de las aminas HNR₃R₄ según condiciones similares a las descritas por D. T. Witiak et.al.; J. Med. Chem. 1985,28, 1228.

Alternativamente, las aminas (2d') y (2d'') pueden tratarse con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base tal como piridina, trietilamina o N-metilmorfolina, en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de 0°C a 20°C. Las alfa-cloroacetamidas (2e'/2e'') así formadas pueden reaccionar con las aminas de tipo HNR₃R₄, tales como se han definido anteriormente, en un disolvente tal como piridina a una temperatura cercana a 20°C, para proporcionar los derivados (2c'/2c'') tales como se han definido en el esquema 2bis anterior.

Los compuestos de fórmula general (M1), (M2) y (M3) pueden obtenerse, por ejemplo, por reducción de los compuestos de fórmula general (L1), (L2), (L3) con DL-ditiotreitol, en presencia de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C.

El compuesto de fórmula general (N) puede prepararse in situ por reducción del compuesto de fórmula (K), por ejemplo con borohidruro de sodio en un

disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina y a una temperatura cercana a 95°C o comprendida entre 20°C y 95°C, o, alternativamente, por ejemplo con DL-ditiotreitol, en presencia de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C..

Más particularmente, los benzotiazoles de fórmula general (2d') y (2d'') pueden prepararse respectivamente igualmente a partir de los carbamatos de fórmula (2a') y (2a'') en la que R6 = t-butilo por reacción, por ejemplo, con ácido trifluoro acético en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura cercana a 20°C.

Recíprocamente, los benzotiazoles de fórmula general (2a') y (2a'') pueden prepararse igualmente a partir de los benzotiazoles de fórmula respectivamente (2d') y (2d''), por ejemplo, por reacción con un clorocarbonato de fórmula (O) (X=Cl), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio, a una temperatura cercana a 20°C.

Más particularmente, los benzotiazoles de fórmula general (2a''), (2b''), (2c'') y (2d'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (2a'), (2b'), (2c') y (2d') pueden prepararse, por ejemplo :

1) bien por acoplamiento de un compuesto de fórmula (E) con los derivados (M1), (M2) y (M3) y (N) engendrados *in situ* por reducción de los derivados (L1), (L2), (L3) y (K) con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 95°C o bien comprendida entre 50°C y 95°C.

2) bien por acoplamiento de los derivados (M1), (M2) y (M3) aislados y de un compuesto de fórmula (E), en presencia de borohidruro de sodio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 95°C.

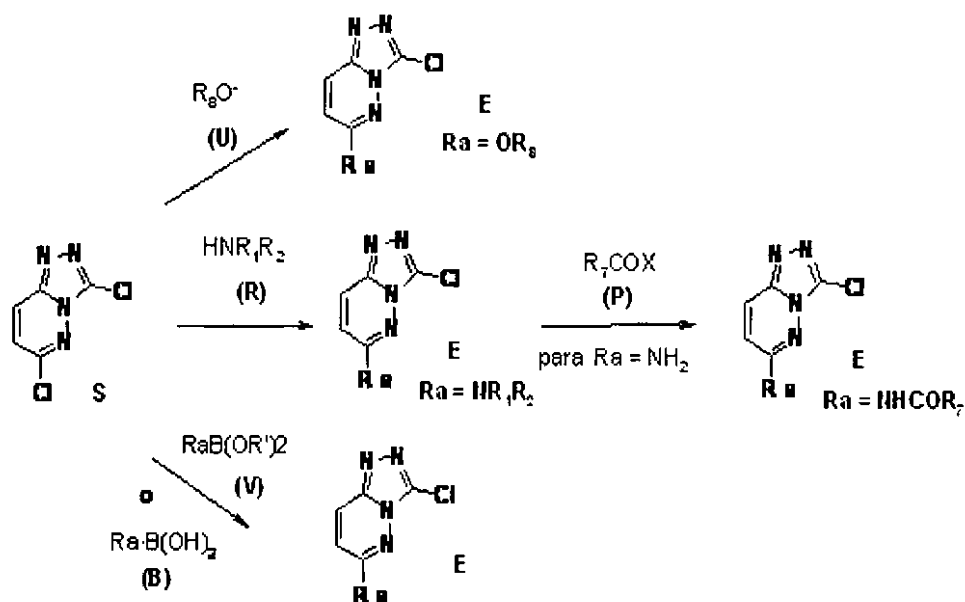
58

3) bien por acoplamiento de los derivados aislados (M1), (M2) y (M3) y de un compuesto de fórmula (E) en las condiciones descritas, por ejemplo, por U. Schopfer et al (Tetrahedron, 2001, 57, 3069) en presencia de n-tributil fosfina, de terc-butilato de potasio, de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y de bis(2-difenilfosfinafenil)éter en un disolvente tal como tolueno a una temperatura cercana a 110°C

4) bien por acoplamiento de un compuesto de fórmula (E) con los derivados (M1), (M2) y (M3) y (N) engendrados *in situ* por reducción de los derivados (L1), (L2), (L3) y (K) en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C.

Las condiciones reductoras 1) y 2) pueden proporcionar los productos de fórmula (2a), (2b), (2c) y (2d) tales que --- representa un enlace sencillo o doble mientras que las condiciones 3) y 4) proporcionan los productos de fórmula (2a), (2b), (2c) y (2d) tales que --- representa un enlace doble.

Esquema 3 : Vías de síntesis de los derivados triazolopiridacina de fórmula (E)



En el esquema 3 anterior, los sustituyentes Ra, R1 y R2 tienen los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''). El sustituyente R7 representa un radical alquilo o cicloalquilo.

El sustituyente R8 representa :

- 5 - bien un radical alquilo sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente,
- bien un radical cicloalquilo

10 Los compuestos de fórmula (E) pueden obtenerse, por ejemplo, como se indica en el esquema 3 anterior, a partir de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial de fórmula (S).

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que Ra representa un radical OR8 pueden obtenerse por tratamiento de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (S) a una temperatura cercana a 80°C y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida con un alcoholato de fórmula (U), él mismo obtenido por tratamiento del alcohol correspondiente con una base tal como hidruro de sodio a una temperatura cercana de 0°C a 20°C.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que Ra representa un radical NR₁R₂ pueden obtenerse por tratamiento de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (S) con una amina de fórmula (R), a una temperatura cercana a 20°C y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o, en el caso en el que NR₁R₂ es NH₂, con amoniaco acuoso, en un disolvente tal como dioxano, en un tubo sellado, a una temperatura comprendida entre 70°C y 90°C .

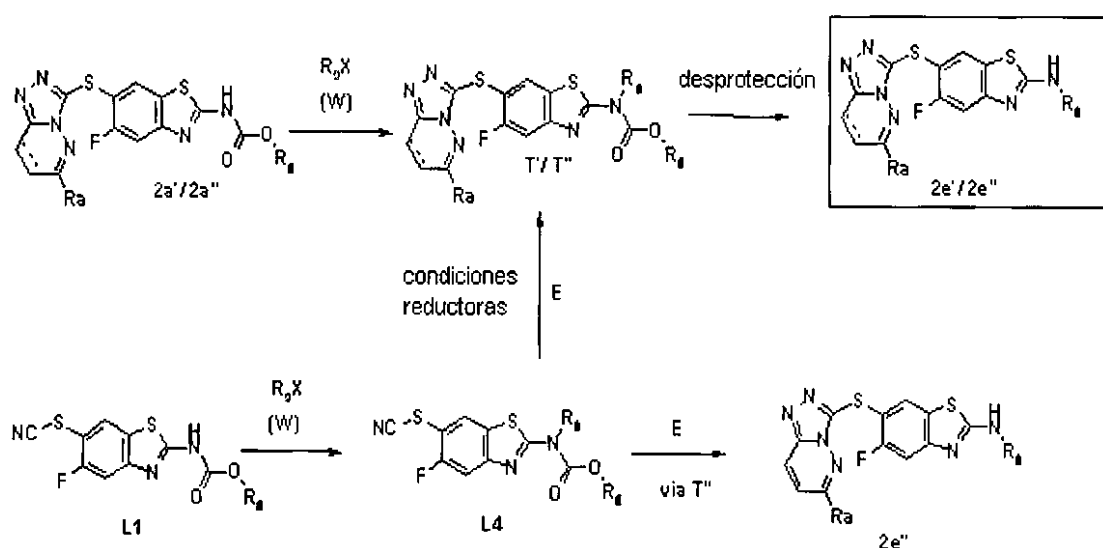
25 Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que Ra representa un radical NHCOR7 pueden obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula general (E) con Ra = NH₂ con un compuesto de fórmula (P) como se describe para los compuestos de fórmula general (L3), (1e') y (1e'').

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que Ra representa un radical arilo o heteroarilo pueden obtenerse, por ejemplo :

5 - a partir de los ácidos borónicos de fórmula (B), en presencia de hidróxido de bario octahidrato y de (1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno) di-cloropaladio (II) en un disolvente tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, a una temperatura cercana a 80°C.

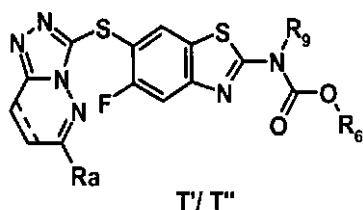
10 - o, alternativamente, a partir de los ésteres borónicos de fórmula (V), en presencia de dicloro bis (trifenilfosfina) de paladio en un disolvente tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, en presencia de una base tal como sosa 1N, a una temperatura cercana a 80°C .

Esquema 4 : Síntesis de los derivados benzotiazoles de fórmula (2e') y (2e'')



Según el esquema 4 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2e') y (2e'') pueden prepararse respectivamente a partir de los compuestos de fórmula (2a') y (2a'').

En el esquema 4 anterior, el sustituyente OR6 representa preferentemente O-t-Butilo. El sustituyente R9 representa un radical alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR_3R_4 (R_3 y R_4 tales como se han definido anteriormente).

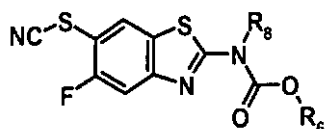


Los carbamatos de fórmula general (T') y (T'') pueden obtenerse respectivamente por reacción de los carbamatos de fórmula general (2a') y (2a'') con R₆=tBu preferentemente, por ejemplo, con los halogenuros de alquilo de fórmula (W), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 20 y 90°C.

Los benzotiazoles de fórmula general (2e') y (2e'') pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (L1), preferentemente con R₆=tBu, a través de los compuestos de fórmula (T') y (T'').

Más particularmente, los compuestos de fórmula general (2e') y (2e'') pueden obtenerse respectivamente por tratamiento de los compuestos (T') y (T'') aislados, por ejemplo, con ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura cercana a 20°C.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (2e'') pueden obtenerse directamente por reacción de los compuestos de fórmula (L4) y (E), a través del compuesto (T'') formado *in situ*, por ejemplo, en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C, seguido opcionalmente de un tratamiento *in situ* con ácido trifluoroacético a 20°C si es necesario.

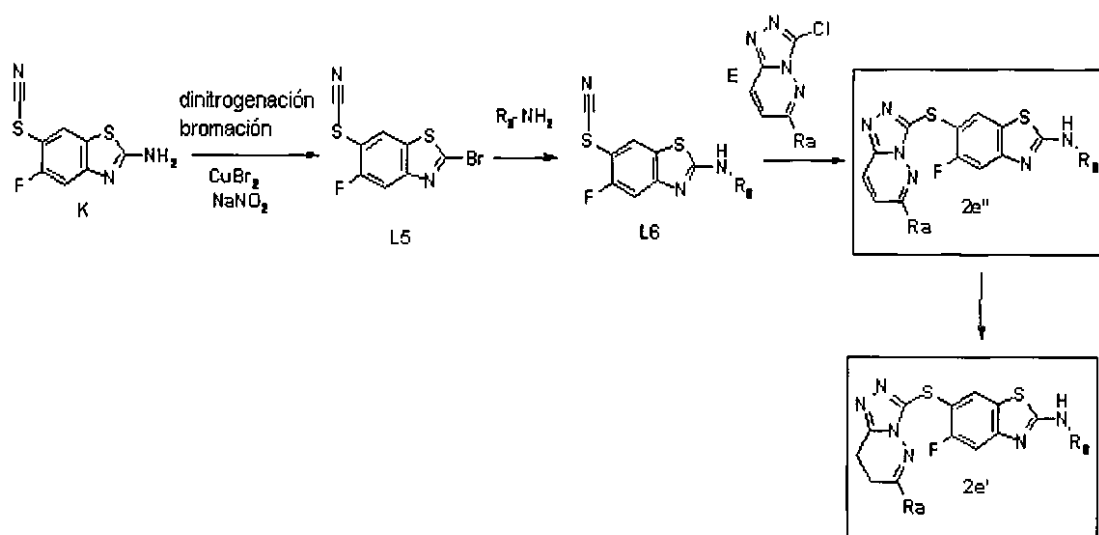


L4

Los carbamatos de fórmula general (L4) pueden obtenerse por reacción de los carbamatos de fórmula general (L1), por ejemplo, con los halogenuros de alquilo de fórmula (W), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en

presencia de hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 20 y 90°C.

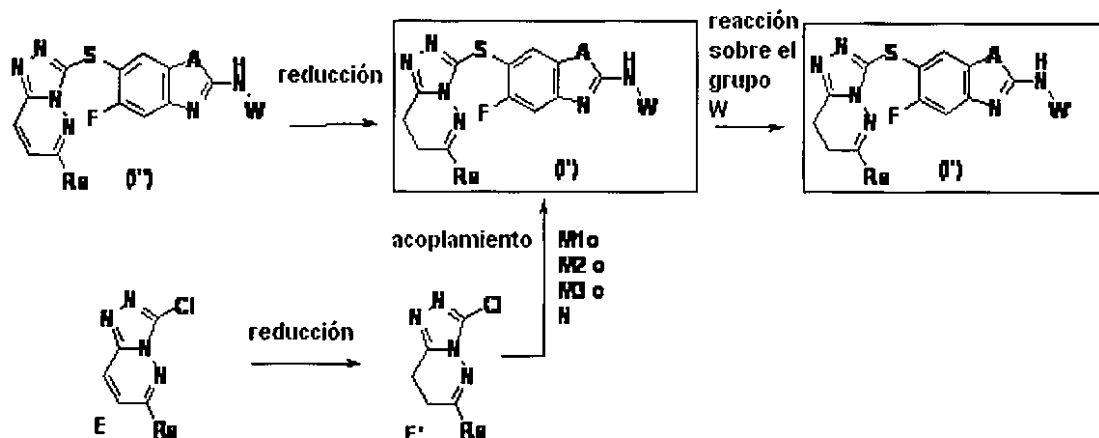
Esquema 5 : Síntesis de los derivados benzotiazoles de fórmula (2e') y (2e'')



- 5 Alternativamente, según el esquema 5 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2e'') pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmulas (L6) y (E), por ejemplo, en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C.
 - 10 Los benzotiazoles de fórmula general (2e') pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (2e''), según los métodos descritos a continuación para la preparación de los compuestos (I') a partir de los compuestos (I'').
- Los compuestos de fórmulas (L6) pueden prepararse a partir del derivado 2-bromo benzotiazol (L5) por tratamiento con un derivado NH_2R_9 , por ejemplo,
- 15 en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a 20°C.
- El sustituyente R_9 representa un radical alquilo o cicloalquilo sustituido opcionalmente con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR_3R_4 (R_3 y R_4 tales como se han definido anteriormente).
- 20 Los compuestos de fórmulas (L5) pueden prepararse a partir del tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), por ejemplo, por tratamiento con un nitrito de alquilo y bromuro cuproso en un disolvente tal como

acetonitrilo, a una temperatura cercana a 0-20°C, según el método descrito por Jagabandhu Das et. al. en J. Med. Chem. 2006, 49, 6819-6832.

Esquema 6 Otras vías de síntesis de derivados reducidos de fórmulas (I')



- 5 Según el esquema 6 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (I') pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I''), por reducción, por ejemplo, con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como etanol, a una temperatura cercana a 80°C o bien por reducción con cinc (0) en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.
- 10 Alternativamente, los compuestos (I') pueden prepararse igualmente, a partir de los compuestos de fórmula (E') por acoplamiento con los compuestos de tipo M1, M2, M3 o N, obtenidos como intermedios por reducción de los compuestos L1, L2, L3 o K in situ, como se ha descrito anteriormente en el esquema 2. Los compuestos de tipo M1, M2 o M3 también pueden aislarse y utilizarse para el acoplamiento con (E'). Los compuestos (E') pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (E) por reducción, por ejemplo, por reducción con cinc (0) en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.
- 15

- 20 Alternativamente, los compuestos (I') pueden prepararse igualmente a partir de otros compuestos (I') por transformación del grupo W en grupo W' de la misma naturaleza que el definido anteriormente para W y según el tipo de reacciones definido en el esquema 2: las transformaciones de 2d'/2d'' en 2a'/2a'' y en 2c'/2c'', las transformaciones de 2a'/2a'' en 2d'/2d'' y en 2b'/2b''.

En los compuestos de fórmula general (I) tales como se han definido anteriormente, se puede oxidar el azufre S en sulfóxido SO o sulfona SO₂ según los métodos conocidos por el experto en la técnica y protegiendo, si es necesario, los grupos opcionalmente reactivos con grupos protectores apropiados.

Entre los productos de partida de fórmula B, D, J, K, O, P, P', Q, R, S, U, V, W algunos son conocidos y pueden obtenerse bien comercialmente o según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de productos comerciales.

10 El experto en la técnica entenderá que, para poner en práctica los procedimientos según la invención que se han descrito anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias.

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas :

- los grupos hidroxilo pueden protegerse por ejemplo con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropiranilo, bencilo o acetilo,

- los grupos amino pueden protegerse, por ejemplo, con radicales acetilos, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxycarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,

Las funciones ácido pueden protegerse, por ejemplo, en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente degradables, tales como los ésteres bencílicos o ter-butílicos o de ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Se encontrará una lista de diferentes grupos protectores utilizables en los manuales conocidos por el experto en la técnica y, por ejemplo, en la patente BF 2 499 995.

Se puede indicar que se puede someter, si se desea y si es necesario, a los productos intermedios o a los productos de fórmula (I) así obtenidos por los procedimientos indicados anteriormente, para obtener otros intermedios u otros productos de fórmula (I), a una o varias reacciones de transformaciones conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo :

- a) una reacción de esterificación de la función ácido,
 - b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,
 - c) una reacción de reducción de la función carboxilo libre o esterificado en función alcohol,
 - 10 d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo, o también de la función hidroxilo en función alcoxi,
 - e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar funciones reactivas protegidas,
 - f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una
15 base para obtener la sal correspondiente,
 - g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,
- estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.
- 20 Las reacciones a) a g) pueden realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, las indicadas a continuación.
- a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto, sobre las funciones carboxilo opcionales, de reacciones de esterificación que
25 pueden realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.
 - b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente pueden realizarse, si se desea, en

las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica, principalmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también con ácido clorhídrico o sulfúrico.

- 5 La reacción de saponificación puede realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, tales como por ejemplo en un disolvente, tal como metanol o etanol, dioxano o dimetoxietano, en presencia de sosa o potasa.

- c) Las funciones carboxilo libre o esterificado opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica : las funciones carboxilo esterificado opcionales pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica y principalmente con hidruro de litio y de aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, 10 tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.
- 15

Las funciones carboxilo libre opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol principalmente con hidruro de boro.

- d) Las funciones alcoxi opcionales, tales como principalmente metoxi, de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en 20 función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica por ejemplo con tribromuro de boro en un disolvente, tal como por ejemplo cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidrocloreuro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o ácido trifluoroacético a 25 reflujo.

e) La eliminación de grupos protectores tales como por ejemplo los indicados anteriormente puede efectuarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica principalmente por hidrólisis ácida efectuada con un

ácido tal como ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-toluenosulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por hidrogenación catalítica.

El grupo ftalimido puede eliminarse con hidracina.

- 5 f) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo, con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica : dicha reacción de salificación puede realizarse por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico por ejemplo o también ácido tartárico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como, por ejemplo,
- 10 etanol o metanol.

g) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente pueden prepararse por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

- Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente así
- 15 como sus sales de adición con ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes debido principalmente a sus propiedades inhibitoras de quinasas tal como se ha indicado anteriormente.

Los productos de la presente invención son útiles principalmente para la terapia de tumores.

- 20 Los productos de la invención pueden así aumentar igualmente los efectos terapéuticos de los agentes antitumorales utilizados corrientemente.

- Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente por objeto, como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, estando dichos productos de fórmula
- 25 (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene muy particularmente por objeto, como medicamentos, los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes :

- 1-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- (5-fluoro-6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- 5-fluoro-6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 10 - 1-(5-fluoro-6-{{6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 1-(6-{{6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 1-(6-{{6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-5-fluoro-15 1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-{6-{{6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida
- N-(6-{{6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetamida
- 20 - N-{6-{{6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida
- N-(6-{{6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-{{6-(oxetan-3-25 iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-{{6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

5 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte farmacéuticamente aceptable.

10 La invención se extiende así a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender, llegado el caso, los principios activos de otros medicamentos antimitóticos tales como principalmente los basados en taxol, 15 cis-platino, agentes intercalantes de ADN y otros.

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

20 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageados, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles ; éstas se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados 25 habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección que se trata, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g al día en adultos o preferentemente de 0,1 a 2 g al día.

5 La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o de las sales farmacéuticamente aceptables de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de una proteína quinasa.

10 La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína quinasa.

15 Dicho medicamento puede estar destinado principalmente al tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa.

20 La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína tirosina quinasa es MET o sus formas mutantes.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

25 La presente invención tiene principalmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades asociadas a una proliferación no controlada.

La presente invención tiene particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente : trastornos de la proliferación
5 de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene así muy particularmente por objeto la utilización
10 de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades en oncología y principalmente destinado al tratamiento de cánceres.

Entre estos cánceres, interesa el tratamiento de tumores sólidos o líquidos, el
15 tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos

Los productos de la presente invención citados pueden utilizarse principalmente para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, de pulmón (NSCLC y SCLC), glioblastomas, cánceres de
20 tiroides, de la vejiga, de mama, en melanomas, en tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.

La presente invención también tiene por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de
25 medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

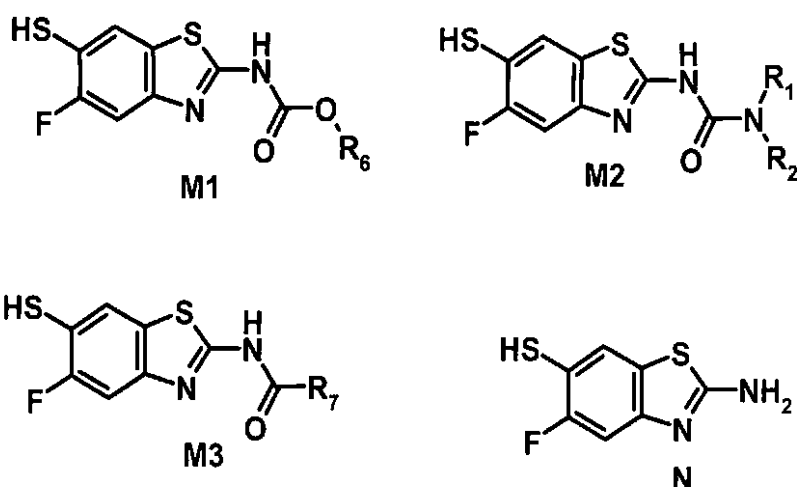
Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

Los productos de la presente solicitud pueden administrarse principalmente solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o también en
30 asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

Dichos agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados habitualmente.

Como inhibidores de quinasas, se pueden citar butirolactona, flavopiridol y 2(2-hidroxietilamino)-6-bencilamino-9-metilpurina denominada olomucina.

- 5 La presente invención tiene también por objeto, como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas M1, M2, M3 y N tales como se han definido anteriormente y recordados a continuación :



- 10 en los que los grupos CONR1R2, COR6 y COR7, que constituyen W, pueden tomar los valores de W tales como se han definido anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), cuando $W \neq H$.

Los ejemplos siguientes que son de los productos de fórmula (I) ilustran la invención sin limitarla de ninguna manera.

Parte experimental

- 15 La nomenclatura de los compuestos de esta presente invención se ha efectuado con el programa informático ACDLABS versión 11.0.

Horno microondas utilizado :

Biotage, Initiator EXP-EU, 300W max, 2.450MHz

- 20 Los espectros de RMN ^1H a 400 MHz y ^1H a 300 MHz se han efectuado en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 o BRUKER AVANCE DPX-300

con desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente dimetilsulfóxido- d_6 (DMSO- d_6) con referencia a 2,5ppm a la temperatura de 30°C.

Los espectros de Masa se han realizado bien por análisis:

- LC-MS-DAD-ELSD (MS=Waters ZQ)
- 5 - LC-MS-DAD-ELSD (MS=Platform II Waters Micromass)
- UPLC-MS-DAD-ELSD (MS=Quattro Premier XE Waters)

DAD longitud de onda considerada $\lambda=210-400$ nm

ELSD : Sedere SEDEX 85 ; temperatura de nebulización=35°C ; presión de nebulización=3,7 bares

10

Ejemplo 1:

1-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- a) La 1-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse de la manera siguiente :

- a través de una mezcla de 230mg de N,N"-[disulfanodiilbis(5-fluoro-1,3-benzotiazol-6,2-diil)]bis{3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea} en 15cm³ de etanol, se hace burbujear una corriente de argón durante 5 minutos. Se añaden 3mg de
- 20 dihidrógenofosfato de potasio en 0,1cm³ de agua, 310mg de DL-ditiotreitol y 170mg de 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (1e). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 44h y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se recoge el resto en agua que contiene bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se
- 25 concentra bajo presión reducida. El sólido blanco obtenido se purifica en sílice por depósito sólido eluyendo con un gradiente diclorometano/(diclorometano 38 / metanol 17 / amoniaco 2) de 95/5 a 75/25. Se obtienen así 253mg de 1-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma
- 30 de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 - 1,31 (m, 3 H) 1,32 - 1,44 (m, 2 H) 1,44 - 1,55 (m, 1 H) 1,56 - 1,67 (m, 2 H) 1,73 - 1,88 (m,

2 H) 2,35 - 2,45 (m, 6 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,59 (t, $J=4,4$ Hz, 4 H) 4,57 - 4,77 (m, 1 H) 6,75 (t, $J=4,9$ Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=10,3$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 10,99 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : MH^+ $m/z=573^+$; $MH^- = 571^-$

5 b) La N,N'' -[disulfanodiilbis(5-fluoro-1,3-benzotiazol-6,2-diil)]bis{3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea} puede prepararse de la manera siguiente :

a 322mg de (5-fluoro-6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en 10cm^3 de tetrahidrofurano a 20°C , se añaden $0,24\text{ cm}^3$ de 2-(morfolin-1-il)etanamina y $0,39\text{cm}^3$ de trietilamina. El medio de reacción se calienta a
10 60°C durante 5h. La disolución marrón transparente obtenida se evapora a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en Biotage Isolera Four 12/25 (KP-SIL, $60\text{\AA}$; $32-63\text{ }\mu\text{M}$) eluyendo con un gradiente diclorometano/(diclorometano 38 / metanol 17 / amoniaco 2) de 99/1 a 75/25. Se obtienen así 231mg de N,N'' -[disulfanodiilbis(5-fluoro-1,3-benzotiazol-6,2-diil)]bis{3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea}, en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : MH^+ $m/z=711^+$; $MH^- = 709^-$

c) el (5-fluoro-6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo puede prepararse de la manera siguiente :

20 a 451mg de tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo en 5cm^3 de piridina, se añaden a 20°C , $0,75\text{cm}^3$ de clorocarbonato de fenilo. Después de 5,5h, la suspensión amarilla se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se cromatografía en Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, $60\text{\AA}$; $32-63\text{ }\mu\text{M}$) eluyendo con un gradiente de 100% diclorometano a diclorometano/metanol
25 90/10. Se obtienen así 570mg de (5-fluoro-6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : Waters ZQ : MH^+ $m/z=346^+$

d) el tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo puede
30 prepararse de la manera descrita por K. Papke, y R. Pohloudek-Fabini en Pharmazie ; GE; 22, 5 1967, P229-233

75

e) La 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 3,18g de ciclohexanol en 30cm³ de tetrahidrofurano, a 0°C bajo argón, se añaden 762mg de hidruro de sodio al 60% en aceite.

- 5 Después de 15min de agitación, se añaden 3g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (comercial). Se agita la suspensión marrón durante 22h dejando que vuelva progresivamente a 20°C. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Después de concentrar la fase orgánica, a sequedad en vacío, se
- 10 obtiene un aceite marrón. El resto oleoso se cromatografía en Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 95/5 a 65/35. Se obtienen así 2,7g de 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de polvo amarillento cuyas características son las siguientes :

- 15 ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :
MH⁺ = 253+

Ejemplo 2:

- 20 **(5-fluoro-6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo**

- a) El (5-fluoro-6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo puede prepararse de una manera similar al ejemplo 1a pero a partir de 131mg de
- 25 (5-fluoro-6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo, de 10cm³ de etanol desgaseado, de 4mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2cm³ de agua, de 186mg de DL-ditiotreitol y de 100mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, después de 42h a 80°C. Se obtienen así 33mg de (5-fluoro-6-[[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-
- 30 b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 7,40 (t, *J*=8,8 Hz, 2 H) 7,65 (d, *J*=10,3 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, *J*=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,26 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 11,97 (br. s., 1 H)

5 ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=513⁺ ; MH⁻ = 511-

b) El (5-fluoro-6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo puede prepararse de una manera de la manera siguiente :

a 300mg de tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo en 5cm³ de diclorometano y 0,45cm³ de trietilamina a 20°C, se añaden 41mg de

10 dimetilamino piridina y 348mg de Di-terc-butil dicarbonato. Después de 3h a 20°C, se vierte la mezcla de reacción sobre agua, se decanta el diclorometano y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se concentran las fases orgánicas reunidas bajo presión reducida. El resto sólido amarillo se lava con éter y se seca en vacío. Se obtienen así 343mg de (5-fluoro-6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo, en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH⁺ = 324⁺

20 c) La 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-*b*]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 4,16g de ácido 4-fluorofenil borónico, 9,37g de hidróxido de bario octahidrato, 2,20g de [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II)

formando un complejo con diclorometano (1:1) y 5,1g de 3,6-

25 dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridacina comercial en 40cm³ de N,N-dimetilformamida que contiene 10cm³ de agua se calienta en un baño a

80°C, durante 1,5h. La suspensión marrón-beige obtenida se enfría a 20°C y

se vierte sobre aproximadamente 200cm³ de agua. El insoluble se filtra con succión y se lava sucesivamente con agua y con éter y se seca en vacío a

30 20°C. El sólido beige resultante se empasta en diclorometano, se filtra con succión y se seca en vacío a 20°C. Se obtienen así 1,24g de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-*b*]piridacina. A los licores madre combinados

se añaden 30g de sílice y la mezcla se evapora a sequedad en vacío. Este resto se deposita sobre un lecho de 10g de sílice en un filtro de vidrio sinterizado y se eluye con diclorometano. Se recuperan así 1,60g adicionales de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, cuyas

5 características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : LC-MS-DAD-ELSD: MH+ m/z=249+

Ejemplo 3:

5-fluoro-6-{[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-

10 **1,3-benzotiazol-2-amina**

La 5-fluoro-6-{[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 157mg de (5-fluoro-6-{[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo

15 en 5 cm³ de diclorometano a 20°C, se añaden progresivamente 0,9cm³ de ácido trifluoro-acético (al 10% de anisol) en 24h, hasta la desaparición del producto de partida. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µm) eluyendo con un gradiente de 100:0 a 50:50 de
20 diclorometano / (diclorometano :38 / metanol :17 / amoniaco :2). Se obtienen así 67mg de 5-fluoro-6-{[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,26 (d, J=10,3 Hz,

25 1 H) 7,41 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,84 (s, 2 H) 7,94 - 8,06 (m, 2 H) 8,11 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,48 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=413+ ; MH- = 411-

Ejemplo 4:

30 **1-(5-fluoro-6-{[6-(4-fluorofenil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea**

a) La 1-(5-fluoro-6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse de la manera siguiente :

a través de una disolución de 217mg de N,N'-[disulfanodiilbis(5-fluoro-1,3-benzotiazol-6,2-diil)]bis{3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea} (**1b**) en 10cm³ de etanol, se hace burbujear una corriente de argón durante 5 minutos. Se añaden 3mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,1cm³ de agua, 282mg de DL-ditiotreitol y 152mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 40h y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica en sílice por depósito sólido eluyendo con un gradiente de 100% diclorometano a 75/25 diclorometano/(diclorometano 38 / metanol 17 / amoniaco 2). Se obtienen así 104mg de 1-(5-fluoro-6-[[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,28 - 2,47 (m, 6 H) 3,30 (m enmascarado, 2 H) 3,50 - 3,67 (m, 4 H) 6,76 (br. s., 1 H) 7,40 (t, *J*=8,8 Hz, 2 H) 7,57 (d, *J*=10,0 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, *J*=8,9, 5,3 Hz, 2 H) 8,21 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=9,5 Hz, 1 H) 11,01 (s, 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : MH⁺ m/z=569+ ; MH⁻ = 567-

Ejemplo 5:

1-(6-[[6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-(6-[[6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse de una manera similar al ejemplo 1a pero a partir de 203mg de N,N'-[disulfanodiilbis(5-fluoro-1,3-benzotiazol-6,2-diil)]bis{3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea} (**1b**) en 5cm³ de etanol desgaseado, de 5mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,5cm³ de agua, de 265mg de DL-ditiotreitol y de 120mg de 3-cloro-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina,

después de 18h a 80°C. El medio de reacción se enfría a 20°C y el precipitado se filtra con succión y se lava con etanol. Se obtienen así 198mg de 1-(6-[[6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco-crema cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,32 - 0,45 (m, 2 H) 0,59 - 0,73 (m, 2 H) 2,51 - 2,56 (m enmascarado, 1 H) 3,11 (br. s., 2 H) 3,19 - 3,29 (m enmascarado, 2 H) 3,43 - 3,62 (m, 4 H) 3,64 - 3,81 (m, 2 H) 3,98 (m, *J*=10,5 Hz, 2 H) 6,77 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 7,22 (br. s., 1 H) 7,55 (d, *J*=10,3 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) 10,12 (br. s., 1 H) 11,39 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters ZQ : MH⁺ *m/z*=530⁺ ; MH⁻ = 528-

b) La 3-cloro-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina puede prepararse de una manera similar al ejemplo 1e pero a partir de 1cm³ de ciclopropilamina y de 2g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (comercial) en 20cm³ de N,N-dimetilformamida que contiene 2,5cm³ de trietilamina, a 20°C durante 18h. Se obtienen así 1,83g de 3-cloro-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : Waters ZQ : Tiempo de retención Tr (min) = 2,66 ; MH⁺ *m/z*=210⁺ ; MH⁻ = 208-

Ejemplo 6:

1-(6-[[6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-(6-[[6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse de una manera similar al ejemplo 1a pero a partir de 226mg de N,N"-[disulfanodiilbis(5-fluoro-1,3-benzotiazol-6,2-diil)]bis{3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea} (**1b**) en 5cm³ de etanol desgaseado, de 5mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,5cm³ de agua, de 265mg de DL-ditiotreitol y de 160mg de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina,

después de 18h a 80°C. El medio de reacción se enfría a 20°C y el precipitado se filtra con succión y se lava con etanol. Se obtienen así 189mg de 1-(6-{{6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco-crema cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 - 1,32 (m, 5 H) 1,47 - 1,69 (m, 3 H) 1,79 (d, *J*=11,5 Hz, 2 H) 2,36 - 2,46 (m, 6 H) 3,22 - 3,28 (m, 2 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,59 (t, *J*=4,4 Hz, 4 H) 6,75 (br. s., 1 H) 6,78 (d, *J*=10,0 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=10,3 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) 10,97 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=572⁺ ; MH⁻ = 570-

b) La 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina puede prepararse de una manera similar al ejemplo 1e pero a partir de 3,4cm³ de ciclohexilamina y de 5g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (comercial) en 50cm³ de N,N-dimetilformamida que contiene 11,2cm³ de trietilamina, a 20°C durante 18h y 4h a 50°C. Se obtienen así 4,45g de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : Tiempo de retención Tr (min) = 0,86 ; MH⁺ *m/z*=252⁺ ; MH⁻ = 250-

Ejemplo 7:

2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

a) La 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida puede prepararse de una manera similar al ejemplo 2a pero a partir de 189mg de tiocianato de 2-{{[(4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetil]amino}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (7b), de 5cm³ de etanol degaseado, de 5mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,1cm³ de agua, de 222mg de DL-ditiotreitol y de 96mg de 3-cloro-6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (7c), después de 21,5h a 90°C. Se obtienen así 114mg de 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-{6-

[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 0,27 (m, 2 H) ; 0,39 (m, 2 H) ; 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,61 (m, 1 H) ; 2,42 a 2,58 (m parcialmente enmascarado, 8 H) ; 3,32 (s, 2 H); 4,24 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 7,06 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,68 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 8,22 (d, J=7,1 Hz, 1 H) ; 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : [M+H]⁺: m/z 529; [M-H]⁻ : m/z 527

b) El tiocianato de 2-[[[4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetil]amino]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 1,34g de la sal de potasio del ácido (4-ciclopropilpiperacin-1-il)acético (**7d**) en 10cm³ de una disolución 2N de cloruro de hidrógeno en éter se agita durante 1h a 20°C. La suspensión resultante se evapora a sequedad en vacío. Al resto blanco obtenido se añaden, a 20°C, 15cm³ de piridina, 226mg de tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (**1d**) y 1,92g de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)N'-etilcarbodiimida. Después de 2,5h, el medio de reacción marrón se evapora a sequedad. El resto oleoso se recoge en agua. El precipitado formado se filtra y el filtrado acuoso se extrae con una mezcla 90 :10 de acetato de etilo y de metanol. El precipitado filtrado se recoge en acetato de etilo y se combina con la fase orgánica. La disolución resultante se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad en vacío. El resto marrón se purifica en SPOT II por cromatografía en cartucho de sílice (SVF D26 Si60 ; 15-40 μ M; 25g) eluyendo con un gradiente de 97,4 : 2,6 a 90 :10 de diclorometano / metanol. Se obtienen así 191mg de tiocianato de 2-[[[4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetil]amino]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : Waters ZQ : Tiempo de retención Tr (min) = 2,75 ; [M+H]⁺: m/z 392; [M-H]⁻ : m/z 390

c) La 3-cloro-6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de una manera similar al ejemplo 1e pero a partir de 19,7g de una disolución de etilato de sodio al 21% en etanol y de 10g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (comercial) en 100cm³ de dioxano, después de reflujo durante 7h. Se obtienen así 9,6g de 3-cloro-6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : Waters ZQ : Tiempo de retención Tr (min) = 2,89 ;
[M+H]⁺: m/z 199

d) La sal de potasio del ácido (4-ciclopropilpiperacin-1-il)acético puede prepararse de una manera similar a las condiciones descritas por D. T. Witiak et.al.; J. Med. Chem. 1985,28, 1228, pero con 1g de ácido bromoacético y 3g de hidrocloreuro de 4-ciclopropilpiperacina. Se obtienen así 2,66g de la sal de potasio del ácido (4-ciclopropilpiperacin-1-il)acético en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : Tiempo de retención Tr (min) = 0,10 ; [M+H]⁺: m/z 185

Ejemplo 8:

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetamida

a) La N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetamida puede prepararse de una manera similar al ejemplo 2a pero a partir de 266mg de tiocianato de 2-[[4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetil]amino}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (**7b**) de 5cm³ de etanol desgaseado, de 5mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,1cm³ de agua, de 315mg de DL-ditiotreitol y de 153mg de 3-cloro-6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (**8b**), después de 24h a 90°C. Se obtienen así 180mg de N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d_6) : 0,22 a 0,30 (m, 2 H) ; 0,36 a 0,44 (m, 2 H) ; 1,52 a 1,65 (m, 2 H) ; 1,69 a 1,81 (m, 1 H) ; 1,95 a 2,11 (m, 2 H) ; 2,19 a 2,30 (m, 2 H) ; 2,43 a 2,58 (m parcialmente enmascarado, 8 H) ; 3,32 (s, 2 H) ; 4,86 (m, 1 H) ; 7,05 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) ; 7,70 (d, $J=10,3$ Hz, 1 H) ; 8,15 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) ; 8,29 (d, $J=10,0$ Hz, 1 H) ; 10,15 a 14,69 (m muy extendido, 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters ZQ : $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 555; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 553

b) La 3-cloro-6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de una manera similar al ejemplo 1e pero a partir de $10,4\text{cm}^3$ de ciclobutanol, de 3,17g de hidruro de sodio al 60% en aceite y de 10g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (comercial) en 100cm^3 de tetrahidrofurano. Se obtienen así 9g de 3-cloro-6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d_6) : 1,63 a 1,96 (m, 2 H) ; 2,07 a 2,24 (m, 2 H) ; 2,41 a 2,52 (m parcialmente enmascarado, 2 H) ; 4,95 a 5,34 (m, 1 H) ; 7,10 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) ; 8,28 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H)

Ejemplo 9:

N-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida

a) La N-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida puede prepararse de una manera similar al ejemplo 2a pero a partir de 353mg de tiocianato de 2-[(4-etilpiperacin-1-il)acetil]amino}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (**9b**), de 10cm^3 de etanol desgaseado, de 5mg de dihidrógenofosfato de potasio en $0,1\text{cm}^3$ de agua, de 430mg de DL-ditiotreitol y de 185mg de 3-cloro-6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (**7c**), después de 21h a 90°C . Se obtienen así 259mg de N-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida, en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :

84

Espectro RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 0,98 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ;
 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 2,31 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 2,35 a 2,44 (m, 4 H) ; 2,48 a
 2,58 (m parcialmente enmascarado, 4 H) ; 3,33 (s, 2 H) ; 4,24 (q, J=7,1 Hz,
 2 H) ; 7,06 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,69 (d, J=10,3 Hz, 1 H) ; 8,23 (d, J=7,3 Hz,
 1 H) ; 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,16 (m extendido, 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : [M+H]⁺ : m/z 517; [M+2H]²⁺ :
 m/z 259 (pico base) : [M-H]⁻ : m/z 515

b) El tiocianato de 2-[[[4-etilpiperacin-1-il)acetil]amino]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de una manera similar al ejemplo 7b pero
 a partir de 4,6g de ácido (4-etilpiperacin-1-il)acético (comercial o bien la sal
 de potasio del ácido (4-etilpiperacin-1-il)acético también puede prepararse de
 manera similar a las condiciones descritas por D. T. Witiak et al. en el
 ejemplo 7d), de 1g de tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo
 (1d) y de 8,51g de hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)N'-etilcarbodiimida
 en 50cm³ de piridina. Se obtienen así 714mg de tiocianato de 2-[[[4-
 etilpiperacin-1-il)acetil]amino]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo, en forma de un
 polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : Tiempo de retención Tr (min) =
 0,59 ; [M+H]⁺ : m/z 380; [M-H]⁻ : m/z 378

Ejemplo 10:

N-(6-[[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida

a) La N-(6-[[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida puede prepararse
 de una manera similar al ejemplo 2a pero a partir de 355mg de (5-fluoro-6-
 tiocianato tiocianato de 2-[[[4-etilpiperacin-1-il)acetil]amino]-5-fluoro-1,3-
 benzotiazol-6-ilo (9b) de 10cm³ de etanol desgaseado, de 5mg de
 dihidrógenofosfato de potasio en 0,1cm³ de agua, de 430mg de DL-ditiotreitol
 y de 210mg de 3-cloro-6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (8b),
 después de 21h a 90°C. Se obtienen así 232mg de N-(6-[[6-
 (ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-5-fluoro-1,3-

benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d_6) : 0,98 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) ; 1,51 a 1,66 (m, 1 H) ; 1,74 (m, 1 H) ; 1,95 a 2,10 (m, 2 H) ; 2,19 a 2,27 (m, 2 H) ; 2,31 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 4 H) ; 2,54 (m, 4 H) ; 3,33 (s, 2 H) ; 4,86 (m, 1 H) ; 7,05 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) ; 7,70 (d, $J=10,3$ Hz, 1 H) ; 8,15 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H) ; 8,29 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) ; 12,20 (m extendido, 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 543; $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$: m/z 272 (pico base) : $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 541

10

Ejemplo 11:

2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-[[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

- 15 a) La 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-[[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida puede prepararse de una manera similar al ejemplo **2a** pero a partir de 346mg de tiocianato de 2-[[[(4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetil]amino]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (**7b**), de 10cm^3 de etanol desgaseado, de 5mg de dihidrógenofosfato de potasio en $0,1\text{cm}^3$ de agua, de 407mg de DL-ditiotreitol y de 200mg de 3-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (**11b**), después de 22h a 90°C . Se obtienen así 238mg de 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-[[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

25

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d_6) : 0,22 a 0,29 (m, 2 H) ; 0,36 a 0,42 (m, 2 H) ; 1,60 (m, 1 H) ; 2,43 a 2,60 (m parcialmente enmascarado, 8 H) ; 3,32 (s, 2 H) ; 4,48 (m, 2 H) ; 4,71 (m, 2 H) ; 5,36 a 5,46 (m, 1 H) ; 7,20 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) ; 7,71 (d, $J=10,3$ Hz, 1 H) ; 8,06 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) ; 8,38 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) ; 12,15 (m extendido, 1 H)

30

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : $[M+H]^+$: m/z 557; $[M+2H]^{2+}$: m/z 279 (pico base) : $[M-H]^-$: m/z 555

- b) La 3-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de una manera similar al ejemplo 1e pero a partir de 1,96g de oxetan-3-ol , de 634mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y de 2g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (comercial) en 20cm³ de tetrahidrofurano. Se obtienen así 2,04g de 3-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :
- 10 ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : Tiempo de retención Tr (min) = 0,41 ; $[M+H]^+$: m/z 227

Ejemplo 12:

Rac-2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-[[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

- a) La rac-2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-[[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida puede prepararse de una manera similar al ejemplo 2a pero a partir de 325mg de tiocianato de 2-[[[(4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetil]amino]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (7b), de 10cm³ de etanol desgaseado, de 5mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,1cm³ de agua, de 385mg de DL-ditiotreitol y de 200mg de rac-3-cloro-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (12b), después de 18h a 90°C. Se obtienen así 206mg de rac-2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-[[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 0,19 a 0,30 (m, 2 H) ; 0,36 a 0,43 (m, 2 H) ; 1,60 (m, 1 H) ; 1,91 a 2,02 (m, 1 H) ; 2,07 a 2,22 (m, 1 H) ; 2,42 a 2,60 (m parcialmente enmascarado, 8 H) ; 3,32 (s, 2 H); 3,60 a 3,84 (m, 4 H) ; 5,27 (m, 1 H) ; 7,08 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,70 (d, J=10,0 Hz,

1 H) ; 8,14 (d, J=7,3 Hz, 1 H) ; 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,17 (m extendido, 1 H)

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : [M+H]⁺: m/z 571; [M-H]⁻ : m/z 569

- 5 b) La rac-3-cloro-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de una manera similar al ejemplo 1e pero a partir de 2,33g de rac-tetrahydrofuran-3-ol, de 634mg de hidruro de sodio al 60% en aceite y de 2g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (comercial) en 20cm³ de tetrahydrofurano. Se obtienen así 2,09g de rac-3-cloro-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASA : Waters UPLC-SQD : Tiempo de retención Tr (min) = 0,49 ; [M+H]⁺: m/z 241

15 **Ejemplo 13 : Composición farmacéutica**

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

Producto del ejemplo 1..... 0,2 g
Excipiente para un comprimido c. s. p. 1 g
(detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón,
20 estearato de magnesio).

Ejemplo 14 : Composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

- Producto del ejemplo 6 0,2 g
25 Excipiente para un comprimido c. s. p. 1 g
(detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Los ejemplos 1 y 6 se toman a título de ejemplos de preparación farmacéutica, pudiendo realizarse esta preparación, si se desea, con otros productos de los ejemplos de la presente solicitud.

Parte farmacológica :Protocolos experimentalesI) Expresión y Purificación de MET, dominio citoplásmicoExpresión en Baculovirus:

- 5 El ADN recombinante His-Tev-MET (956-1390) en pFastBac(Invitrogen) se transfecta en células de insectos y después de varias etapas de amplificación viral, el conjunto de los baculovirus final se ensaya para la expresión de la proteína de interés.

- 10 Después de infectar durante 72h a 27°C con el virus recombinante, los cultivos de las células SF21 se recogen por centrifugación y los sedimentos celulares se almacenan a -80°C.

Purificación :

- 15 Los sedimentos celulares se ponen en suspensión en el tampón de lisis (tampón A [50 mM HEPES, pH 7,5, 250 mM NaCl, Glicerol al 10%, TECP 1 mM]; + mezcla de inhibidores de proteasas Roche Diagnostics sin EDTA, ref 1873580), se agitan a 4°C hasta homogeneidad y se lisan mecánicamente utilizando un aparato de tipo « Dounce ».

- 20 Después de centrifugar, el sobrenadante de la lisis se incuba 2h a 4°C con resina Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow TM, GE HealthCare). Después de lavar con 20 volúmenes de Tp A, la suspensión se empaqueta en una columna y las proteínas se eluyen con un gradiente del tampón B (TpA + 290 mM imidazol).

- 25 Las fracciones que contienen la proteína de interés a la vista del análisis electroforético (SDS PAGE) se juntan, se concentran por Ultrafiltración (punto de corte 10kDa) y se inyectan en una columna de cromatografía de exclusión (Superdex TM 200 , GE HealthCare) equilibrada en tampón A .

- 30 Después de la escisión enzimática de la etiqueta de Histidina, la proteína se reinyecta en una nueva columna de cromatografía IMAC Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow TM, GE HealthCare) equilibrada en Tampón A. Las fracciones eluidas con un gradiente de tampón B y que contienen la proteína

de interés después de electroforesis (SDS PAGE), se juntan finalmente y se conservan a -80°C .

Para la producción de la proteína autofosforilada, las fracciones anteriores se incuban 1h a temperatura ambiente después de añadir ATP 2mM, MgCl_2 2mM y Na_3VO_4 4mM. Después de parar la reacción con 5mM de EDTA, la mezcla de reacción se inyecta en una columna desaladora HiPrep (GE HealthCare) previamente equilibrada en tampón A + Na_3VO_4 4mM, las fracciones que contienen la proteína de interés (análisis SDS PAGE) se juntan y se almacenan a -80°C . La tasa de fosforilación se verifica por espectrometría de masa (LC-MS) y por mapeo peptídico.

II) Ensayos A y B

A) Ensayo A : Ensayo HTRF MET en formato de 96 pocillos

En un volumen final de 50 μl de reacción enzimática, MET 5nM final se incubaba en presencia de la molécula a ensayar (para un intervalo de concentraciones finales de 0,17 nM a 10 μM , DMSO 3% final) en tampón MOPS 10mM pH 7,4, DTT 1mM, Tween 20 0,01%. La reacción se inicia por la disolución de los sustratos para obtener concentraciones finales de poli-(GAT) 1 $\mu\text{g/ml}$, ATP 10 μM y MgCl_2 5mM. Después de una incubación de 10 min a temperatura ambiente, la reacción se para mediante una mezcla de 30 μl para obtener una disolución final de Hepes 50mM pH 7,5, fluoruro de potasio 500mM, BSA 0,1% y EDTA 133mM en presencia de 80ng Estreptavidina 61SAXLB Cis-Bio Int. y 18ng Mab anti-Fosfotirosina PT66-Criptato de Europio por pocillo. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, la lectura se realiza a 2 longitudes de onda 620nm y 665nm en un lector para la técnica TRACE / HTRF y se calcula el % de inhibición según las relaciones 665/620.

Los resultados obtenidos con este ensayo A para los productos de fórmula (I) de los ejemplos de la parte experimental son CI_{50} inferior a 500nM y principalmente a 100nM.

B) **Ensayo B** : Inhibición de la autofosforilación de MET ; técnica ELISA (pppY1230,1234,1235)

- a) Lisados celulares : Sembrar las células MKN45 en placas de 96 pocillos (recubrimiento con polilisina BD) a 20.000 células/pocillo en 200µl en medio
5 RPMI + 10%SVF + 1% L-glutamina. Dejar adherir 24h en incubador.

Las células se tratan al día siguiente de la siembra con los productos a 6 concentraciones en duplicado durante 1h. Se tratan al menos 3 pocillos control con la misma cantidad de DMSO final,

- Dilución de los productos : Disolución madre 10mM en DMSO puro - Intervalo
10 de 10mM a 30µM con un paso de 3 en DMSO puro - Diluciones intermedias a 1/50 en medio de cultivo y toma de 10µl que se añaden directamente a las células (200µl) : intervalo final de 10.000 a 30nM.

- Al término de la incubación, eliminar delicadamente el sobrenadante y lavar con 200µl de PBS. Después, introducir 100µl de tampón de lisis directamente
15 en los pocillos en hielo e incubar a 4°C durante 30 minutos. Tampón de lisis : 10mM Tris, HCl pH7,4, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1% Triton X-100, 10% glicerol, 0,1% SDS, 0,5% deoxicolato, 20mM NaF, 2mM Na₃VO₄, 1mM PMSF y mezcla de antiproteasas.

- Los 100µl de lisados se transfieren a una placa de polipropileno de fondo en
20 V y se realiza ELISA enseguida o la placa se congela a -80°C.

b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281

- En cada pocillo de la placa del kit, añadir 70µl de tampón de dilución del kit +
30µL de lisado celular o 30µl de tampón de lisis para los blancos. Incubar
25 durante 2h con agitación suave a temperatura ambiente.

Lavar 4 veces los pocillos con 400µl de tampón de lavado del kit. Incubar con 100µl de anticuerpo antifosfo MET durante 1h a temperatura ambiente.

Lavar 4 veces los pocillos con 400µl de tampón de lavado del kit. Incubar con 100 µl de anticuerpo anti HRP de conejo durante 30 minutos a temperatura ambiente (salvo los pocillos sólo con cromógeno).

- 5 Lavar 4 veces los pocillos con 400µl de tampón de lavado del kit. Poner 100µL de cromógeno e incubar 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente.

Parar la reacción con 100µl de disolución de parada. Leer inmediatamente a 450nm 0,1 segundos en lector de placas Wallac Victor.

10 C) **Ensayo C** : Medida de la proliferación celular por pulso con 14C-timidina

- Las células se siembran en placas Cytostar de 96 pocillos en 180µl durante 4 horas a 37°C y 5% CO₂ : Las células HCT116 a razón de 2.500 células por pocillo en medio DMEM + 10% de suero de ternera fetal + 1% de L-Glutamina y las células MKN45 a razón de 7.500 células por pocillo en medio RPMI + 10% de suero de ternera fetal + 1% de L-Glutamina. Después de estas 4 horas de incubación, los productos se añaden en 10µl en disolución 20 veces concentrada según el método de dilución citado para ELISA. Los productos se ensayan a 10 concentraciones en duplicado de 10.000nM a 0,3nM con un paso de 3.

- 20 Después de 72 h de tratamiento, añadir 10µl de 14C-timidina a 10µCi/ml para obtener 0,1µCi por pocillo. La incorporación de 14C-timidina se determina con un Micro-Beta (Perkin-Elmer) después de 24 horas de pulso y 96h de tratamiento.

- 25 Todas las etapas del ensayo están automatizadas en las estaciones BIOMEK 2000 o TECAN.

Los resultados obtenidos con este ensayo B para los productos de fórmula (I) de los ejemplos de la parte experimental son CI₅₀ inferior a 10microM y principalmente a 1microM.

Q2

Los resultados obtenidos para los productos de los ejemplos de la parte experimental se dan en la tabla de resultados farmacológicos a continuación, como sigue :

5 para el ensayo A, el signo + corresponde a inferior a 500nM y el signo ++ corresponde a inferior a 100nM.

para el ensayo B, el signo + corresponde a inferior a 500nM y el signo ++ corresponde a inferior a 100nM.

para el ensayo C el signo + corresponde a inferior a 10microM y el signo ++ corresponde a inferior a 1microM.

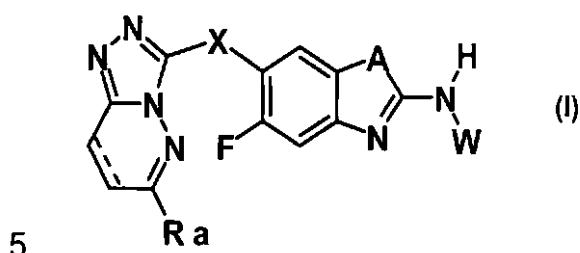
10

Tabla de resultados farmacológicos :

número ej	ensayo A	ensayo B	ensayo C
1	++	++	++
2	++	++	++
3	++	++	++
4	++	++	++
5	++	++	++
6	++	++	++
7	++	++	++
8	++	++	++
9	++	++	++
10	++	++	++
11	+	+	
12	A completar	A completar	A completar

REIVINDICACIONES

1 - Productos de fórmula (I):



en la que

— representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno ; un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo; -NH-cicloalquilo y -NH-heterocicloalquilo todos sustituidos opcionalmente ; un radical heteroarilo sustituido opcionalmente ; un radical fenilo sustituido opcionalmente ; un radical NHCOalquilo o NHCOcicloalquilo; o un radical NR1R2 tal como se define a continuación ;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-

fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo sustituido opcionalmente o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo todos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NHAik, N(Aik)₂ o fenilo sustituido opcionalmente;

o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂, NHAik, N(alk)₂ y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo,

95

fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂,

- 5 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las

- 10 demás reivindicaciones en la que --- , X y A tienen los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

Ra representa un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical O-cicloalquilo; un radical NHCOalk; o un radical
15 NR_{1a}R_{2a} tal que R_{1a} y R_{2a} representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄ y fenilo sustituido opcionalmente ;

- y W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido
20 opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR₃R₄ ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- 25 - un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo sustituido opcionalmente o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo todos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NHAlk, N(Alk)₂ o fenilo sustituido opcionalmente; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

- 5 3 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que --- , Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones y :

A representa NH o S;

- 10 W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi o heterocicloalquilo ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR₃R₄, alcoxi, hidroxí, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;

- 15 - un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR₃R₄, alcoxi, hidroxí o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- 20 - o el radical NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR₃R₄ o con alcoxi, o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional
25 que contiene sustituido opcionalmente ;

con NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s)

entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, sustituidos
 5 opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los
 10 radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras
 15 posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

4 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que :

20 --- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de halógeno o bien un radical fenilo sustituido opcionalmente ;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

25 W representa un átomo de hidrógeno o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical fenilo, heteroarilo, NR₃R₄ o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;

- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR₃R₄, es decir un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄, un radical O-fenilo o O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
- 5 - o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo sustituido opcionalmente o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;
- 10 con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;
- 15 estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los
- 20 radicales alquilo, cicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, CH₂-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de
- 25 halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4
- 30 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

- 5 5 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que $\overset{\text{---}}{\text{---}}$, Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones y :

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o el radical COR en el que R representa :

- 10 -un radical alquilo sustituido opcionalmente con OCH₃ o NR₃R₄ ;
- un radical cicloalquilo
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con OCH₃ o NR₃R₄, es decir un radical O-(CH₂)_n- OCH₃ o un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄, un radical
- 15 O-fenilo o O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 2 ;
- o el radical NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un radical alquilo sustituido opcionalmente
- 20 con NR₃R₄ o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;
- con NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de
- 25 hidrógeno o un radical alquilo o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, CH₂-heterocicloalquilo, CH₂-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

6 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que --- , Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones y :

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o el radical COR en el que R representa :

-un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR₃R₄ ;

-un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR₃R₄, es decir un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄, un radical O-fenilo o O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 2 ;

- o el radical NR₁R₂, en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR₃R₄, o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s)

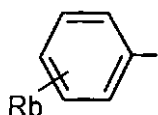
entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, CH₂-heterocicloalquilo, CH₂-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

7 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que --- , X, A y W tienen los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones, Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de cloro o bien el radical :



con Rb que representa un átomo de halógeno o un radical S-heteroarilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los átomos de halógeno

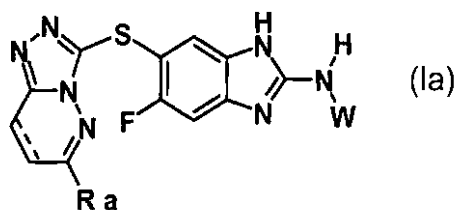
y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

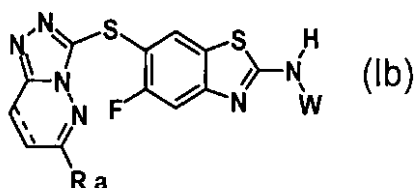
8 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que A representa NH, eligiéndose los sustituyentes $\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{---}}$, Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

9 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que A representa S, eligiéndose los sustituyentes $\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{---}}$, Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

10 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones que responden a la fórmula (Ia) o (Ib) :



104



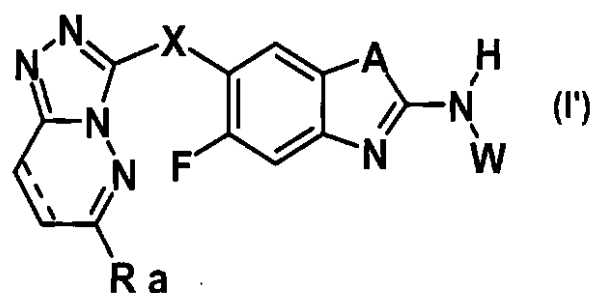
en las que --- , Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (Ia) y (Ib) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia) y (Ib).

5

11 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I') :

10



teniendo los sustituyentes Ra, X, A y W los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

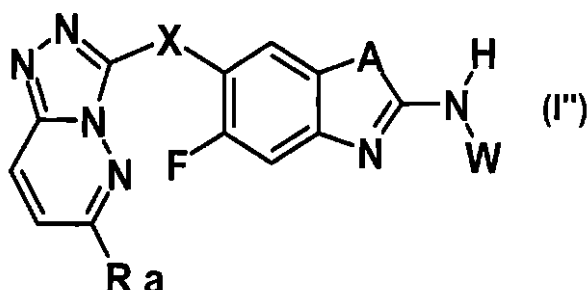
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

15

12 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que = representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I'') :

20

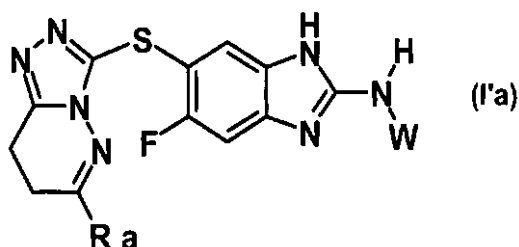
105



en la que los sustituyentes Ra, X, A y W tienen los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

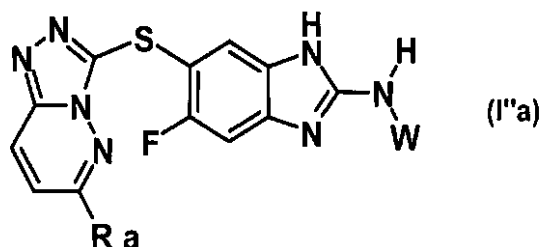
13 - Productos de fórmula (Ia) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I'a) :



en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I'a) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'a).

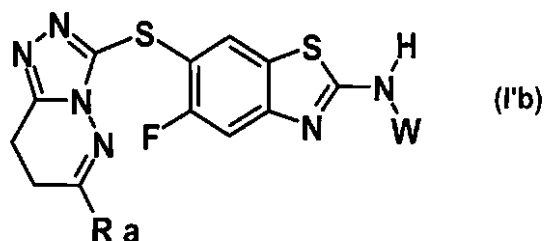
14 - Productos de fórmula (Ia) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que = representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I''a) :



en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

- estando dichos productos de fórmula (I'a) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'a).

- 15 - Productos de fórmula (Ib) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I'b) :

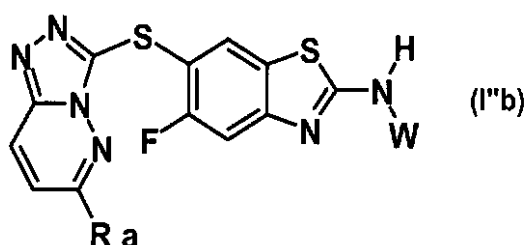


en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

- estando dichos productos de fórmula (I'b) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'b).

- 16 - Productos de fórmula (Ib) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que = representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I'b) :

(07)



en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I''b) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I''b).

17 - Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones, que responden a las fórmulas siguientes :

- 10 - 1-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- (5-fluoro-6-([6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- 5-fluoro-6-([6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina
- 15 - 1-(5-fluoro-6-([6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 1-(6-([6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 20 - 1-(6-([6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(6-([6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)acetamida
- 25

- N-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida

- N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il}-2-(4-etilpiperacin-1-il)acetamida

5 - 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

- 2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)-N-(5-fluoro-6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

10 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

18 - Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones.

15 **19** - Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en los que A representa NH.

20 - Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en los que A representa S.

20 **21** - Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17**, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

25 **22** - Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación **17**, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

23 - Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17**, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este producto o un profármaco de este producto y un soporte farmacéuticamente aceptable.

5 **24** - Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17**, o de sales farmacéuticamente aceptables de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de la proteína quinasa MET y de sus formas mutantes.

25 - Utilización tal como se ha definido en la reivindicación **24**, en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

10 **26** - Utilización tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones **24** ó **25** en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

15 **27** - Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17**, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente : trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

20 **28** - Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17** para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres.

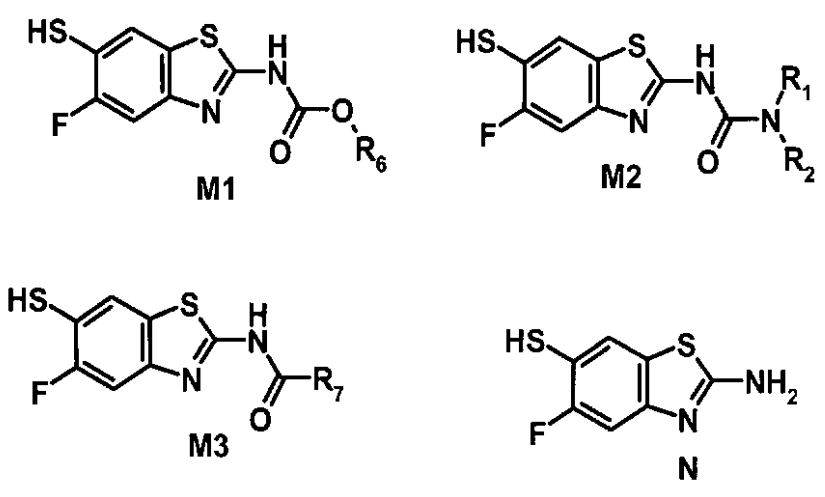
29 - Utilización según la reivindicación **28** destinada al tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

25 **30** - Utilización según cualquiera de las reivindicaciones **28** ó **29** destinada al tratamiento de los cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

31 - Utilización según una o varias de las reivindicaciones **28** a **30** destinada al tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, de

pulmón (NSCLC y SCLC), glioblastomas, cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en melanomas, en tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.

- 5 **32** - Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.
- 33** - Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de medicamentos destinados a
- 10 la quimioterapia de cánceres solos o en asociación.
- 34** - Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 como inhibidores de quinasas.
- 35** - Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 como inhibidores de MET.
- 15 **36** - Como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas M1, M2, M3 y N:



en las que R6 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con un grupo NR3R4 (un radical -(CH2)n-NR3R4), alcoxi, hidroxilo, heterocicloalquilo, fenilo, -(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4, tal que OR6 representa los valores correspondientes de R tal como se ha definido anteriormente ; R7 representa un radical

111

cicloalquilo o alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR_3R_4 , alcoxi, hidroxí o un radical fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 ; y Ra , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

Resumen:

La invención se refiere a los productos nuevos de fórmula (I) en la que: (II) representa un enlace sencillo o doble ; F representa un átomo de flúor, Ra representa H, Hal, alcoxi, O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo; -NH-cicloalquilo, -NH-heterocicloalquilo, heteroarilo, fenilo, NHCOalk, NHCOcicloalk o NR₁R₂; X representa S, SO o SO₂; A representa NH o S; W representa H, alquilo o COR con R que representa cicloalquilo ; alquilo sustituido opcionalmente con NR₃R₄, alcoxi, hidroxí, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ; alcoxi sustituido opcionalmente con NR₃R₄, es decir un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄, un radical O-fenilo o O-(CH₂)_n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n= 1 a 4 ; o el radical NR₁R₂ ; R₁ representa H o alk y R₂ representa H, cicloalquilo o alquilo; R₃ y R₄ representan H, alk, cicloalquilo, heteroarilo o fenilo ; R₁, R₂ y/o R₃, R₄ forman con N un ciclo que contiene opcionalmente O, S, N y/o NH; estando todos los heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo y cíclicos sustituidos opcionalmente ; estando estos productos en todas las formas isómeras y las sales, como medicamentos principalmente como inhibidores de MET.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D277/82 C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00 ADD:		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/064797 A (VERTEX PHARMA [US]; LAUFFER DAVID [US]; ARONOV ALEXANDER [US]; LI PAN) 7 June 2007 (2007-06-07) paragraph [0001] compound 521 claim 1	1-36
Y	WO 2008/008539 A (AMGEN INC [US]; ALBRECHT BRIAN [US]; BAUER DAVID [US]; BELLON STEVEN []) 17 January 2008 (2008-01-17) claim 1 formula I	1-36
Y	WO 2008/051808 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; BOUNAUD PIERRE-YVES [US]; SMITH CHRISTOP) 2 May 2008 (2008-05-02) claims 1-3,21	1-36
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 April 2010		10/05/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050180

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/075567 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LU TIANBAO [US]; ALEXANDER RICHARD [US]) 5 July 2007 (2007-07-05) claim 1 -----	1-36
A	WO 2007/138472 A (PFIZER PROD INC [US]; CHENG HENGMI AO [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; HOF) 6 December 2007 (2007-12-06) claim 1 -----	1-36
A,P	WO 2009/056692 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALBERT EVA [FR]; BACQUE ERIC [FR]; NEMECEK CONCEP) 7 May 2009 (2009-05-07) claim 1 -----	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2010/050180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007064797 A	07-06-2007	AU 2006320580 A1 CA 2630884 A1 EP 1963329 A2 JP 2009518296 T KR 20080080584 A	07-06-2007 07-06-2007 03-09-2008 07-05-2009 04-09-2008
WO 2008008539 A	17-01-2008	AR 062056 A1 AU 2007272783 A1 CA 2657327 A1 CN 101528743 A CR 10614 A EA 200900178 A1 EP 2081931 A2 JP 2009543789 T KR 20090029843 A US 2009124612 A1	15-10-2008 17-01-2008 17-01-2008 09-09-2009 23-03-2009 30-06-2009 29-07-2009 10-12-2009 23-03-2009 14-05-2009
WO 2008051808 A	02-05-2008	AR 063520 A1 AU 2007309149 A1 CA 2667428 A1 CR 10803 A EA 200970403 A1 EP 2084162 A2 JP 2010507578 T KR 20090071612 A SV 2009003235 A US 2009258855 A1	28-01-2009 02-05-2008 02-05-2008 16-06-2009 30-10-2009 05-08-2009 11-03-2010 01-07-2009 15-10-2009 15-10-2009
WO 2007075567 A	05-07-2007	AR 058703 A1 AU 2006331912 A1 CA 2634721 A1 CN 101374843 A EA 200870085 A1 EC SP088573 A EP 1966214 A1 JP 2009525263 T KR 20080085154 A US 2009098181 A1 US 2007203136 A1 UY 30041 A1	20-02-2008 05-07-2007 05-07-2007 25-02-2009 30-12-2008 30-07-2008 10-09-2008 09-07-2009 23-09-2008 16-04-2009 30-08-2007 31-05-2007
WO 2007138472 A	06-12-2007	CA 2651979 A1 EP 2032578 A2 JP 2009538899 T	06-12-2007 11-03-2009 12-11-2009
WO 2009056692 A	07-05-2009	AR 068055 A1	04-11-2009
WO 2009056692 A		AU 2008320791 A1 CA 2695628 A1 PA 8792501 A1 PE 09002009 A1 UY 31277 A1	07-05-2009 07-05-2009 23-04-2009 06-08-2009 31-03-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050180

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D277/82 C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2007/064797 A (VERTEX PHARMA [US]; LAUFFER DAVID [US]; ARONOV ALEXANDER [US]; LI PAN) 7 juin 2007 (2007-06-07) alinéa [0001] composé 521 revendication 1	1-36
Y	WO 2008/008539 A (AMGEN INC [US]; ALBRECHT BRIAN [US]; BAUER DAVID [US]; BELLON STEVEN []) 17 janvier 2008 (2008-01-17) revendication 1 formula I	1-36
Y	WO 2008/051808 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; BOUNAUD PIERRE-YVES [US]; SMITH CHRISTOP) 2 mai 2008 (2008-05-02) revendications 1-3,21	1-36
	-/--	
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 22 avril 2010		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 10/05/2010
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Samsam Bakhtiary, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050180

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2007/075567 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LU TIANBAO [US]; ALEXANDER RICHARD [US]) 5 juillet 2007 (2007-07-05) revendication 1	1-36
A	WO 2007/138472 A (PFIZER PROD INC [US]; CHENG HENGMI AO [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; HOF) 6 décembre 2007 (2007-12-06) revendication 1	1-36
A,P	WO 2009/056692 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALBERT EVA [FR]; BACQUE ERIC [FR]; NEMECEK CONCEP) 7 mai 2009 (2009-05-07) revendication 1	1-36

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050180

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007064797 A	07-06-2007	AU 2006320580 A1	07-06-2007
		CA 2630884 A1	07-06-2007
		EP 1963329 A2	03-09-2008
		JP 2009518296 T	07-05-2009
		KR 20080080584 A	04-09-2008
WO 2008008539 A	17-01-2008	AR 062056 A1	15-10-2008
		AU 2007272783 A1	17-01-2008
		CA 2657327 A1	17-01-2008
		CN 101528743 A	09-09-2009
		CR 10614 A	23-03-2009
		EA 200900178 A1	30-06-2009
		EP 2081931 A2	29-07-2009
		JP 2009543789 T	10-12-2009
		KR 20090029843 A	23-03-2009
		US 2009124612 A1	14-05-2009
WO 2008051808 A	02-05-2008	AR 063520 A1	28-01-2009
		AU 2007309149 A1	02-05-2008
		CA 2667428 A1	02-05-2008
		CR 10803 A	16-06-2009
		EA 200970403 A1	30-10-2009
		EP 2084162 A2	05-08-2009
		JP 2010507578 T	11-03-2010
		KR 20090071612 A	01-07-2009
		SV 2009003235 A	15-10-2009
		US 2009258855 A1	15-10-2009
WO 2007075567 A	05-07-2007	AR 058703 A1	20-02-2008
		AU 2006331912 A1	05-07-2007
		CA 2634721 A1	05-07-2007
		CN 101374843 A	25-02-2009
		EA 200870085 A1	30-12-2008
		EC SP088573 A	30-07-2008
		EP 1966214 A1	10-09-2008
		JP 2009525263 T	09-07-2009
		KR 20080085154 A	23-09-2008
		US 2009098181 A1	16-04-2009
		US 2007203136 A1	30-08-2007
		UY 30041 A1	31-05-2007
WO 2007138472 A	06-12-2007	CA 2651979 A1	06-12-2007
		EP 2032578 A2	11-03-2009
		JP 2009538899 T	12-11-2009
WO 2009056692 A	07-05-2009	AR 068055 A1	04-11-2009
WO 2009056692 A		AU 2008320791 A1	07-05-2009
		CA 2695628 A1	07-05-2009
		PA 8792501 A1	23-04-2009
		PE 09002009 A1	06-08-2009
		UY 31277 A1	31-03-2009

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

BOURGOUIN-MULLER, Alessandra
c/o sanofi-aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 29 juin 2011 (29.06.2011)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/008	
Demande internationale n° PCT/FR2010/050180	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04 février 2010 (04.02.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ aux offices élus concernés
	☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Deruaz Chantal
n° de télécopieur +41 22 338 87 20	e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03

120

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050180

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :

BOURGOUIN-MULLER, Alessandra
c/o sanofi-aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 29 juin 2011 (29.06.2011)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/008	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2010/050180	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04 février 2010 (04.02.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☐ le déposant ☒ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse DAMOUR, Dominique	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne ☐ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse BARBALAT, Gilles c/o sanofi-aventis Département Brevets 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :
La personne mentionnée au cadre 2 a été ajoutée à la demande internationale comme déposant additionnel pour les Etats-Unis d'Amérique seulement (en sa qualité de représentant légal de l'inventeur décédé indiqué au cadre 1)

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices désignés concernés
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ aux offices élus concernés
	☐ autre destinataire :

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur +41 22 338 87 20	Fonctionnaire autorisé Deruaz Chantal e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03
--	--

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

**NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT**

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :
BOURGOUIN-MULLER, Alessandra c/o sanofi-aventis Département Brevets 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 24 juin 2011 (24.06.2011)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/008	
Demande internationale n° PCT/FR2010/050180	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04 février 2010 (04.02.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :		
☒ le déposant	☒ l'inventeur	☐ le mandataire
☐ le représentant commun		
Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique	
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :		
☒ la personne	☐ le nom	☐ l'adresse
☐ la nationalité		
☐ le domicile		
Nom et adresse WENTZLER, Sylvie c/o sanofi-aventis Département Brevet 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	
3. Observations complémentaires, le cas échéant : La personne mentionnée au cadre 2 a été ajoutée à la demande internationale comme déposant pour les Etats-Unis d'Amérique seulement et inventeur pour tous les Etats désignés.		
4. Une copie de cette notification a été envoyée		
☒ à l'office récepteur	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices désignés concernés	
☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ aux offices élus concernés	
	☐ autre destinataire :	

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Deruaz Chantal
n° de télécopieur +41 22 338 87 20	e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

**NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT**

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra c/o sanofi-aventis Département Brevets 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE
--

Date d'expédition (jour/mois/année) 24 juin 2011 (24.06.2011)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/008	
Demande internationale n° PCT/FR2010/050180	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04 février 2010 (04.02.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant

 ☒ l'inventeur

 ☐ le mandataire

 ☐ le représentant commun

Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☒ la personne

 ☐ le nom

 ☐ l'adresse

 ☐ la nationalité

 ☐ le domicile

Nom et adresse BACQUE, Eric c/o sanofi-aventis Département Brevet 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone	
	n° de télécopieur	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

La personne mentionnée au cadre 2 a été ajoutée à la demande internationale comme déposant pour les Etats-Unis d'Amérique seulement et inventeur pour tous les Etats désignés.

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur ☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☒ aux offices désignés concernés ☐ aux offices élus concernés ☐ autre destinataire :
---	--

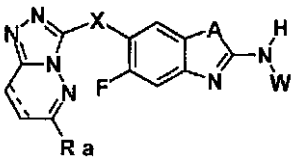
Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur +41 22 338 87 20	Fonctionnaire autorisé Deruaz Chantal e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03
--	--

123

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad 0900514 (32) Fecha 06/02/2009 (33) País FR		(51) Int Cl: C07D 277/082 (71) Solicitante(s) SANOFI (72) Inventor(es) CONCEPTION NEMECEK Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/09/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04/02/2010 No. de solicitud PCT/FR2010/050180		(87) Publicación internacional Fecha: 12/08/2010 N° publicación: WO 2010/089509 A1	
(54) Titulo: DERIVADOS DE 6-(6-SUSTITUIDO-TRIAZOLOPIRIDACINA-SULFANIL) 5-FLUORO-BENZOTIAZOLES Y 5-FLUORO-BENCIMIDAZOLES : PREPARACIÓN, APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS Y UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE MET			

Resumen:

La invención se refiere a los productos nuevos de fórmula (I) en la que: (II) representa un enlace sencillo o doble ; F representa un átomo de flúor, Ra representa H, Hal, alcoxi, O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo; -NH-cicloalquilo, -NH-heterocicloalquilo, heteroarilo, fenilo, NHCOalk, NHCOcicloalk o NR1R2; X representa S, SO o SO2; A representa NH o S; W representa H, alquilo o COR con R que representa cicloalquilo ; alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxí, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ; alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, es decir un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-fenilo o O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n= 1 a 4 ; o el radical NR1R2 ; R1 representa H o alk y R2 representa H, cicloalquilo o alquilo; R3 y R4 representan H, alk, cicloalquilo, heteroarilo o fenilo ; R1, R2 y/o R3, R4 forman con N un ciclo que contiene opcionalmente O, S, N y/o NH; estando todos los heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo y cíclicos sustituidos opcionalmente ; estando estos productos en todas las formas isómeras y las sales, como medicamentos principalmente como inhibidores de MET.



(I)



(II)

124

SOBRE DE ARTE

125

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0069584

Bogotá D.C., Julio 18 de 2011 - 16:48:56

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	182169982	18/07/2011	41.083.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099118- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:40:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Faltos: 127

0010: 00751-841-013-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 18 de 2011 - 16:49:16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

26

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0071537

Bogotá D.C., Julio 25 de 2011 - 16:38:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

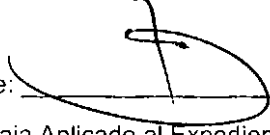
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	185802120	25/07/2011	47.698.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE D	698.000.00	698.000.00
				\$698.000.00

SON: **SEISCIENTOS NOVENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099118- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:40:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 127

00751-841-013-4,

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Julio 25 de 2011 - 16:38:29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

125

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073986

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Agosto 02 de 2011 - 07:43:46

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764150	01/08/2011	41.188.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

=====

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099118- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:40:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 127

Coto: 00751- 841-013-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 2 de 2011 - 07:44:06



No. 11-099118- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:40:24
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 127

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐