

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-099121-00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:42:29

Tra. 11 PATENTE(IYI)

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 164

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADOS DE 6(-6-O-CICLOALQUIL O DE 6-NH-

CICLOALQUIL-TRIAZOLOPIRIDAZINA-SULFANIL) BENZOTIAZOLES

Y BENCIMIDAZOLES: PREPARACION, APLICACION COMO

MEDICAMENTOS Y UTILIZACION COMO INHIBIDORES DE LA MET

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
SANOET

DOMICILIO _____
PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099121- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:42:29

Tra. 11 PATENTEIYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 164

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: 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. **Eric BACQUE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia3. **Antonio UGOLINI**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia5. **Baptiste RONAN**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia2. **Conception NEMECEK**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia4. **Sylvie WENTZLER**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia6. **Dominique DAMOUR**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050177Fecha: 04 de febrero de 2010Publicación Internacional No. WO 2010/089506 A1Fecha: 12 de agosto de 2010

6

Título (54)DERIVADOS DE 6-(6-O-CICLOALQUIL O DE 6-NH-CICLOALQUIL-TRIAZOLOPIRIDAZINA-SULFANIL)
BENZOTIAZOLES Y BENCIMIDAZOLES: PREPARACIÓN, APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS Y
UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA MET

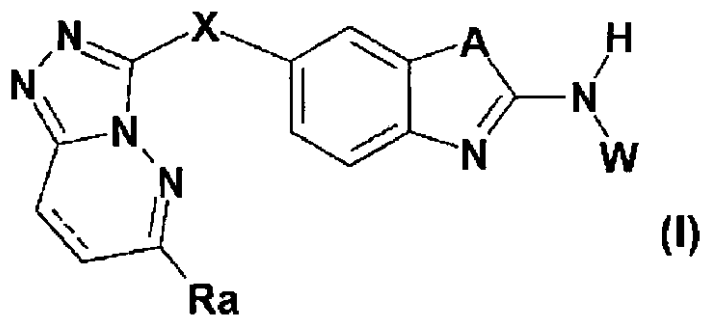
7

Clasificación Internacional (51) C07D 277/082

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FR</u>	(32) Fecha <u>06 de febrero de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>09/00510</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>11-71484</u> Fecha: <u>25 de julio de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-71485</u> Fecha: <u>25 de julio de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-73929</u> Fecha: <u>02 de agosto de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-73943</u> Fecha: <u>02 de agosto de 2011</u>			
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00. ☒ Comprobante de pago por 21 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$567.000.00. ☒ 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 Eric Bacque, Conception Nemecek, Antonio Ugolini y Sylvie Wentzler al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/089506 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 PÁEZFIRMA: Luz Clemencia Soler
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/089506 A1

Descripción:

Páginas en español 112

Reivindicaciones: Número (s) 31

Figuras: Número (s)

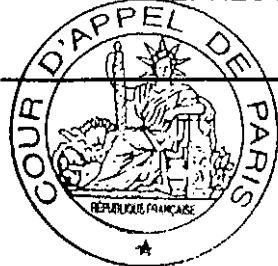
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de nombre de la Sociedad Solicitante y de la adición de los inventores Baptiste RONAN y Dominique DAMOUR.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER



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

SANOFI

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

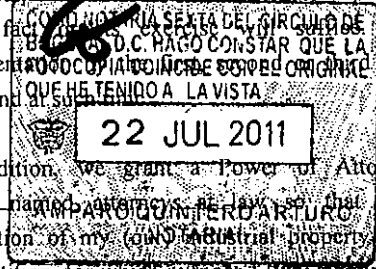
REPRESENTATION AND POWER-OF- ATTORNEY

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, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact that the representation ceases shall not prevent the exercise of the representation by the alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys, 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

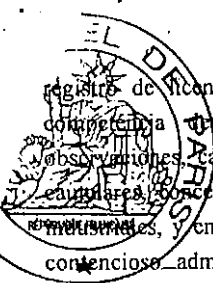


COU D'APPE

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BAGN, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

22 JUL 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



registro de marcas 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 comerciales, 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

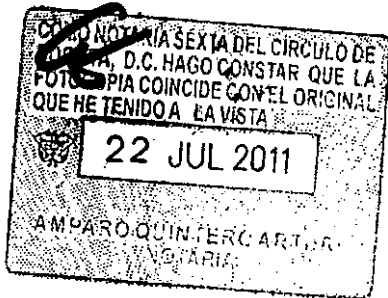
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

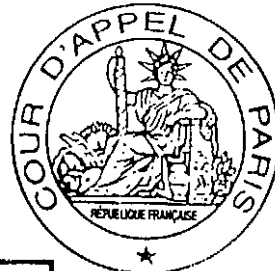
Firma

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...

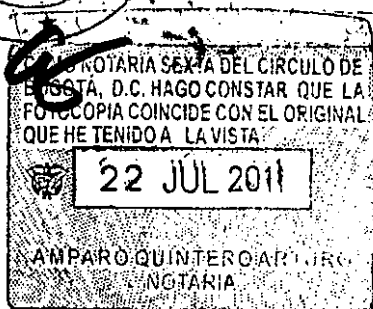
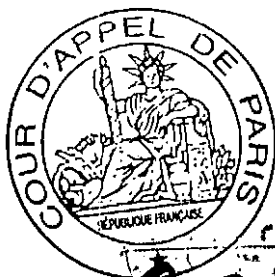
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *45089*

9. Sceau : *Jean MARTIN*

10. Signature : *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



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.

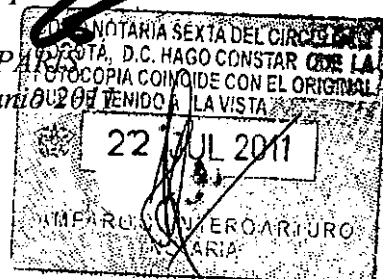
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

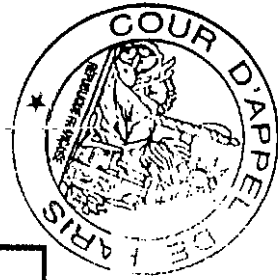
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

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 a los efectos del documento precedente.

Hecho en París,
El 24 de junio de 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

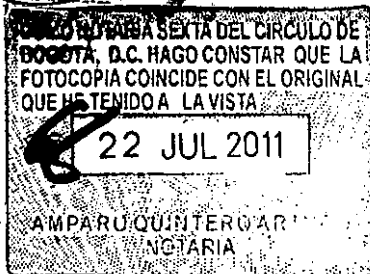
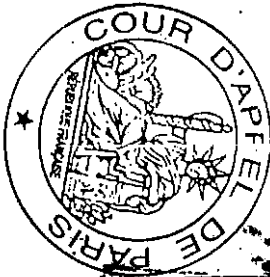
6. le 24 JUIN 2011

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

8. sous n° 45086

9. Sceau : 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

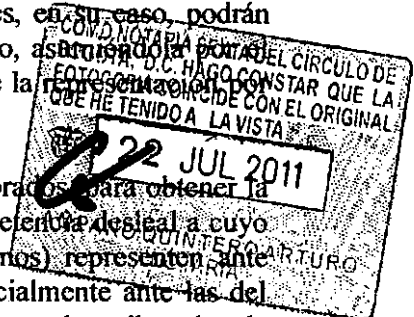
Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFI

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, 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 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 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

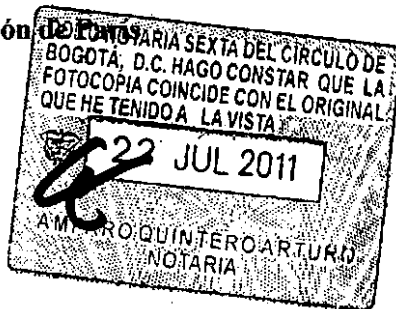
(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

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 PARIS

☎ 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 Paris 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 intérprete 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
Neuquén insign
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
AS FUNDACIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 JUL 2011
AMPEARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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. FR2009/005, and entitled

DERIVES DE 6-(6-O-CYCLOALKYL OU 6-NH-CYCLOALKYL-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL) BENZOTHIAZOLES ET BENZIMIDAZOLES : PREPARATION, APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET UTILISATION COMME INHIBITEURS DE MET

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.: 0900510

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 Vitry sur Seine France on this 29th day of JANUARY, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: BACQUE Eric
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

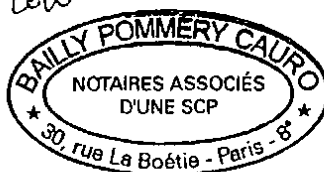
M^r Antoine BAILLY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

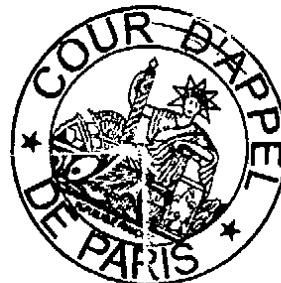
Witnessed by:

[Signature]

Dominique MELON MANGUET

29th January 2010





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. Me BAILLY

3. agissant en qualité de... Notaire

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

Attesté

5. à Paris

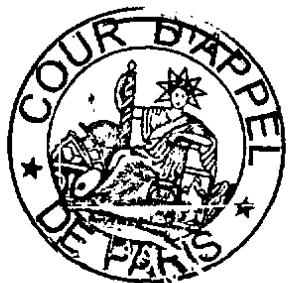
6. le... 18 AVR. 2011

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

8. sous n° 28768

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"



Signed at Vitry sur Seine on this 29th day of January, 2010. 13
(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, FRANCEWitnessed by: 29th January 2010[Signature] EL AHNAODominique MELON MANGUER[Signature] 29th January 2010

Signed at Vitry sur Seine on this 29th day of January, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]

Inventor's Name: UGOLINI Antonio

Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCEWitnessed by: 29th January 2010[Signature] EL AHNAODominique MELON MANGUER[Signature] 29th January 2010

Signed at Vitry / sur / Seine on this 29th day of January, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]

Inventor's Name: WENTZLER Sylvie

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

Witnessed by:

4 Dominique MELON MANGUER29th January 2010

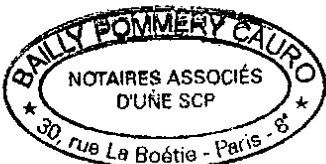
Je soussigné Me

Antoine BAILLY

Notaire à Paris, certifie matériellement

la signature de Monsieur Eric BACQUE,Antonio UGOLINI et Madame Conception NEMECEKSylvie WENTZLER

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. FR2009/005

CESIÓN Y ACUERDO

Con vigencia del 6 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. FR2009/005, y titulares.

DERIVADOS DE 6(6-0-CICLOALKIL o 6-NH-CICLOALKIL-TRIAZOLOPIRIDAZINE-SULFANIL) BENZOTIAZOLES Y BENZIMIDAZOLES: PREPARACIÓN, APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS Y UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE 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

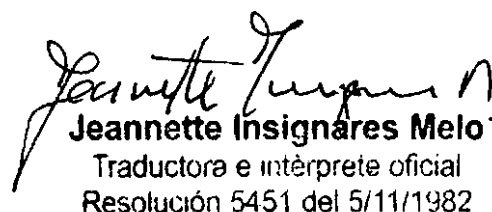
No. de solicitud de Prioridad FR:

0900510

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


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

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 29 de enero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

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

Testigo:
Youssef EL AHMAD Dominique MELON MANGUER
(Firma ilegible) 29 de enero de 2010 (Firma ilegible) 29 de enero de 2010

Firmado en Vitry-Sur-Seine Francia el 29 de enero 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:
Youssef EL AHMAD Dominique MELON MANGUER
(Firma ilegible) 29 de enero de 2010 (Firma ilegible) 29 de enero de 2010


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

16

Firmado en Vitry-Sur-Seine Francia el 29 de enero de 2010 (Ciudad, estado y nación)

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

Testigos:

Youssef EL AHMAD Dominique MELON MANGUER
(Firma ilegible) 29 de enero de 2010 (Firma ilegible) 29 de enero de 2010

Firmado en Vitry-Sur-Seine Francia el 29 de enero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

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

Testigo:

Dominique MELON MANGUER Youssef EL AHMAD
(Firma ilegible) 29 de enero de 2010 (Firma ilegible) 29 de enero de 2010

Sello del Notario Antoine BAILLY
Autenticación de este documento conforme al original que le fue presentado
(Firma ilegible)

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

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma del Señor Eric BACQUE, UGOLDINO Antonio, y de las Señoras NEMECEK Conception y Sylvie WENTZELER.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

17

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

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: **18 de abril de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **28768**
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. 793/2011 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 27 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

(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 2010/089506 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/FR2010/050177

(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 :
09/00510 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

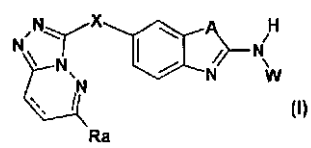
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BACQUE,
Eric [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). NEMECEK,
Conception [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département
Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
UGOLINI, Antonio [CA/FR]; c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR). WENTZLER, Sylvie [FR/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), eurasien (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-O-CYCLOALKYL OR 6-NH-CYCLOALKYL-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL) BENZOTHIAZOLES AND BENZIMIDAZOLES, PREPARATION THEREOF, USE THEREOF AS DRUGS, AND USE THEREOF AS MET INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES DE 6-(6-O-CYCLOALKYL OU 6-NH-CYCLOALKYL-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL) BENZOTHIAZOLES ET BENZIMIDAZOLES : PREPARATION, APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET UTILISATION COMME INHIBITEURS DE MET



(57) Abstract : The invention relates to novel products of the formula (I) where: - - - is a single or double bond; Ra is -O-cycloalkyl or -NH-cycloalkyl; X is S, SO or SO₂, A is NH or S; W is H, alkyl or COR with R being cycloalkyl; alkyl; alkoxy; O-phenyl; -O-(CH₂)_n-phenyl with n = 1 to 4; or NR₁R₂ with R₁ is H or alk and R₂ is H, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or alkyl; or R₁, R₂ form a cycle with N optionally containing O, S, N and/or NH; wherein all of said radicals are optionally substituted; and wherein said products are in any isomer or salt form and can be used as drugs, in particular as MET inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) dans laquelle - - - représente une liaison simple ou double; Ra représente -O-cycloalkyle ou -NH-cycloalkyle; X représente S, SO ou SO₂, A représente NH ou S; W représente H, alkyle ou COR avec R représente cycloalkyle; alkyle; alcoxy; O-phényle; -O-(CH₂)_n-phényle avec n = 1 à 4; ou NR₁ R₂ avec R₁ représente H ou alk et R₂ représente H, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, ou alkyle; ou bien R₁, R₂ forment avec N un cycle renfermant éventuellement O, S, N et/ou NH; tous ces radicaux étant éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de MET.



WO 2010/089506 A1

DERIVADOS DE 6-(6-O-CICLOALQUIL O DE 6-NH-CICLOALQUIL-TRIAZOLOPIRIDAZINA-SULFANIL) BENZOTIAZOLES Y BENCIMIDAZOLES: PREPARACIÓN, APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS Y UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA MET

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 6--O-cicloalquil- o de 6-NH-cicloalquil-triazolopiridazina-sulfanil- benzotiazol y bencimidazol, a su procedimiento de preparación, a los nuevos intermediarios obtenidos, a su aplicación como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a la nueva utilización de dichos derivados de 6-triazolopiridazina-sulfanil benzotiazol y bencimidazol.

La presente invención se refiere más particularmente a nuevos derivados de 6-O-cicloalquil- o de 6-NH-cicloalquil-triazolopiridazina-sulfanil- benzotiazol y bencimidazol que presentan una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de las proteínas, en particular, de las cinasas.

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 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. Las proteínas cinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de los 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 cinasas juegan un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la adhesión y motilidad celulares, la diferenciación celular o la supervivencia celular, jugando determinadas proteínas cinasas una función central en el inicio, desarrollo y terminación de los eventos del ciclo celular.

Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína cinasa, 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 de la proliferación celular, en los cuales las proteínas cinasas pueden jugar 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 cinasas son susceptibles de limitar las proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en los cánceres, y pueden intervenir en la prevención, regulación o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer o también la apoptosis neuronal.

La presente invención tiene como objetivo derivados nuevos dotados de efectos inhibidores sobre proteínas cinasas. Los productos según la presente invención pueden utilizarse de este modo principalmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades que pueden ser moduladas por la inhibición de proteínas cinasas.

Los productos según la presente invención presentan principalmente una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de cinasas. Entre las cinasas para las que se ha investigado una modulación de la actividad, se prefieren la MET así como los mutantes de la proteína MET.

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

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

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 la MET y la proliferación de las células cuyo crecimiento depende de la MET o de sus formas mutantes.

La MET, o Receptor del Factor de Crecimiento de Hepatocitos, es un receptor con actividad tirosina cinasa 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 la MET. HGF es secretado por las células mesenquimales y activa el receptor MET que se homodimeriza. Como consecuencia, el receptor se autofosforila en las tirosinas del dominio catalítico Y1230, Y1234 y Y1235.

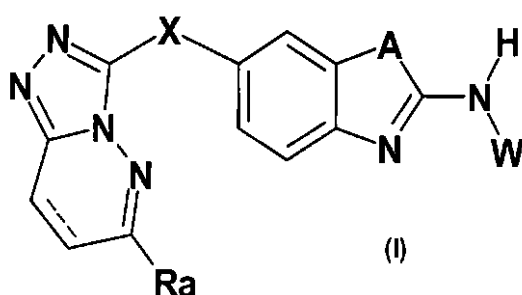
La estimulación de la MET por el HGF induce la proliferación, *scattering* (o dispersión), motilidad celular, resistencia a apoptosis, invasión y angiogénesis.

La MET, de la misma manera que el HGF, se encuentra sobre-expresada en numerosos tumores humanos y en una gran variedad de cánceres. La MET también se encuentra amplificada en tumores gástricos y glioblastomas. También se han descrito numerosas mutaciones puntuales del gen de la MET en tumores, en particular en el dominio cinasa aunque también en el dominio yuxtamembrana y el dominio SEMA. La sobre-expresión, 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 cinasa MET y de sus mutantes, que pueden utilizarse para un tratamiento antiproliferativo y antimetastásico, principalmente en oncología.

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

La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I):



en la que:

— representa un enlace sencillo o doble;

Ra representa un radical -O-cicloalquilo, o un radical -NH-cicloalquilo, ambos opcionalmente sustituidos;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un radical cicloalquilo, NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos;
- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido 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, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo opcionalmente sustituido o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar el S opcional eventualmente en forma de SO o de SO₂; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

representando R₃ y R₄, idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NHA_{lq}, N(A_{lq})₂ o fenilo opcionalmente sustituido; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar el S opcional eventualmente en forma de SO o de SO₂; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, -O-CO-R5, -COOH, -COOR5, -CONH2, -CONHR5, NH2, NHR5, NR5R5', -NH-CO-R5, y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, CO-fenilo, heteroarilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales, los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHAiq y N(Aiq)2;

estando además todos los radicales definidos anteriormente cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo opcionalmente sustituidos con un radical Si(Aiq)3;

pudiendo estar todos los radicales definidos anteriormente cicloalquilo y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos en uno de los carbonos del ciclo con un radical espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo u opcionalmente en dos de los átomos de carbono del ciclo con un radical cicloalquilo o heterocicloalquilo condensado;

R5 y R5', idénticos o diferentes, representan un radical alquilo o cicloalquilo que comprende como máximo 6 átomos de carbono;

Alq representa un radical alquilo que comprende como máximo 4 átomos de carbono;

entendiéndose que W no representa H cuando H representa S, X representa S, Ra representa el radical O-ciclohexilo o el radical NH-ciclohexilo no sustituidos y $\equiv$ representa un doble enlace;

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 como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación, en la que:

— representa un enlace sencillo o doble;

Ra representa un radical -O-cicloalquilo, o un radical -NH-cicloalquilo, opcionalmente sustituidos;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un radical cicloalquilo, NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos;
- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido 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, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo opcionalmente sustituido o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar el S opcional eventualmente en forma de SO o de SO₂, estando este radical, incluyendo el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

representando R₃ y R₄, idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NHA₁q, N(A₁q)₂ o fenilo opcionalmente sustituido; o bien R₃

25

y R4, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar el S opcional eventualmente en forma de SO o SO₂, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, -O-CO-R5, NH₂, NHA_{lq}, N(A_{lq})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, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHA_{lq} y N(A_{lq})₂;

R5 representa un radical alquilo o cicloalquilo que comprende como máximo 6 átomos de carbono;

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 como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación, en la que --- , Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las otras reivindicaciones, y:

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un radical cicloalquilo, NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos;
- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido 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, un radical heterocicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR₃R₄; o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

siendo NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o un radical heterocicloalquilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alcoxi, heterocicloalquilo o NH₂, NHA_{lq} o N(A_{lq})₂; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

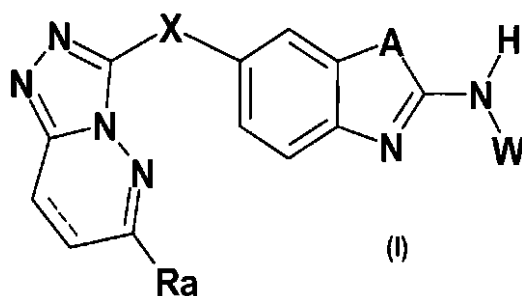
estando todos los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno,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

átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , $\text{NHA}lq$ y $\text{N}(Alq)_2$;

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 lo que se refiere a 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 estos radicales comprenden opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar el S opcional eventualmente en forma de SO o de SO_2 ; estos radicales, incluido el NH opcional que contienen, pueden por lo tanto estar opcionalmente sustituidos principalmente con un radical elegido entre alquilo, alcoxi, cicloalquilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, alcoxi, NH_2 , $\text{NHA}lq$ o $\text{N}(Alq)_2$;

La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I):



en la que:

— representa un enlace sencillo o doble;

R_a representa un radical -O-cicloalquilo, o un radical -NH-cicloalquilo, ambos opcionalmente sustituidos;

X representa S, SO o SO_2 ;

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos;
- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido 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 representan un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo, o un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo opcionalmente sustituido o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

representando R₃ y R₄, idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos ellos opcionalmente sustituidos, o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, -O-CO-R₅, -COOH, -COOR₅, -CONH₂, -CONHR₅, NH₂, NHR₅, NR₅R₅', -NH-CO-R₅, y los radicales alquilo, cicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, CO-fenilo, heteroarilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales, los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios

radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , $\text{NHA}lq$ y $\text{N}(Alq)_2$;

estando además todos los radicales definidos anteriormente cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo opcionalmente sustituidos con un radical $\text{Si}(Alq)_3$;

R_5 y R_5' , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo o cicloalquilo que comprende como máximo 6 átomos de carbono;

Alq representa un radical alquilo que comprende como máximo 4 átomos de carbono;

entendiéndose que W no representa H cuando H representa S , X representa S , R_a representa el radical O-ciclohexilo o el radical NH-ciclohexilo no sustituidos y --- representa un doble enlace;

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 como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación, en la que:

--- representa un enlace sencillo o doble;

R_a representa un radical -O-cicloalquilo, o un radical -NH-cicloalquilo, opcionalmente sustituidos;

X representa S , SO o SO_2 ;

A representa NH o S ;

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

R representa:

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR_3R_4 , alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos;



- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido 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 representan un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo, o un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo opcionalmente sustituido o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

representando R₃ y R₄, idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, -O-CO-R₅, NH₂, NHA_{lq}, N(A_{lq})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, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHA_{lq} y N(A_{lq})₂;

R₅ representa un radical alquilo o cicloalquilo que comprende como máximo 6 átomos de carbono;

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 como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación, en la que --- , Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las otras reivindicaciones, y:

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR₃R₄, alcoxi, hidroxí, fenilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos;
- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR₃R₄, alcoxi, hidroxí o con heterocicloalquilo; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido, 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 opcionalmente sustituido con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR₃R₄; o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

siendo 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 comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

estando todos los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo 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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH_2 , $\text{NHA}lq$, $\text{N}(Alq)_2$ y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH_2 -heterocicloalquilo, fenilo, CH_2 -fenilo y heteroarilo, tales que en estos últimos radicales, los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , $\text{NHA}lq$ y $\text{N}(Alq)_2$;

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 como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación, en la que --- , Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las otras reivindicaciones, y:

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo, opcionalmente sustituidos con un radical NR_3R_4 , o alcoxi;
- un radical O-fenilo u $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido y n representa un número entero de 1 a 2;
- o el radical NR_1R_2 , 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 átomo de hidrógeno, un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical heterocíclico o NR_3R_4 , o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

siendo 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 comprende opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

estando todos los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo y 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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH_2 , $NHAlq$, $N(Alq)_2$ y los radicales alquilo y fenilo, estando ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , $NHAlq$ y $N(Alq)_2$;

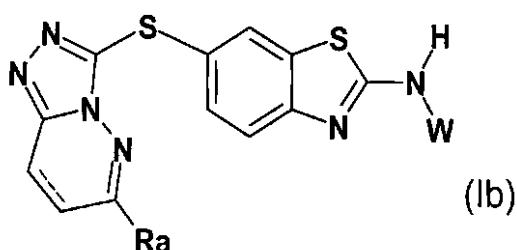
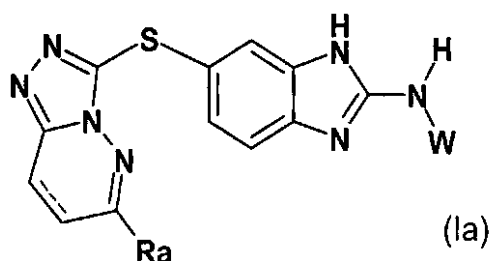
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I), tal como se han definido anteriormente o se definen a continuación, en la que A representa NH, eligiéndose los sustituyentes --- , Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las otras 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).

La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I), tal como se han definido anteriormente o como se definen a continuación, en la que A representa NH, eligiéndose los sustituyentes --- , Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las otras 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).

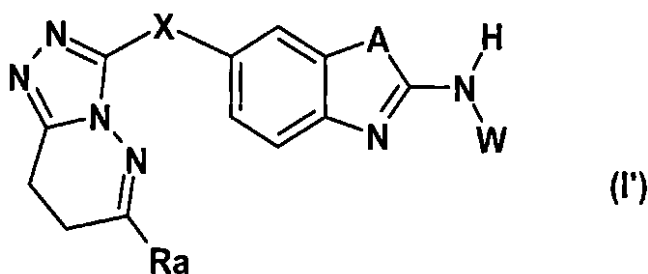
La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente o como se definen a continuación que responden a la fórmula (Ia) o (Ib):



en las que --- , Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las otras 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).

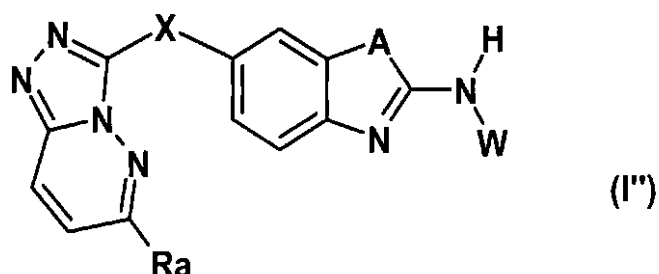
La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación en la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I'):



teniendo los sustituyentes Ra, X, A y W los significados indicados en una cualquiera de las otras 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).

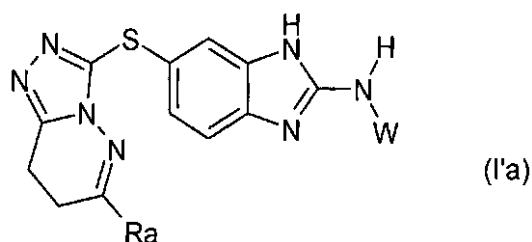
La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación en la que --- representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I'):



en la que los sustituyentes Ra, X, A y W tienen los significados indicados en una cualquiera de las otras 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).

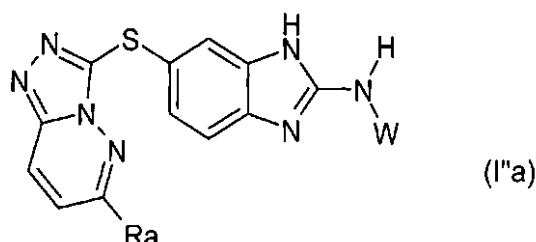
La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación en la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I'a):



en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las otras 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).

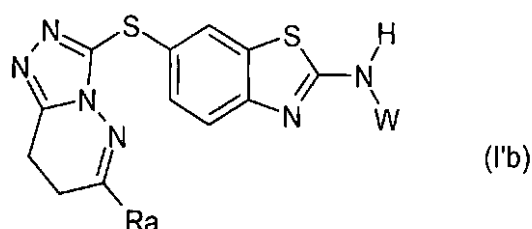
La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación en la que --- representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I'a):



en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las otras 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).

La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación en la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I'b):

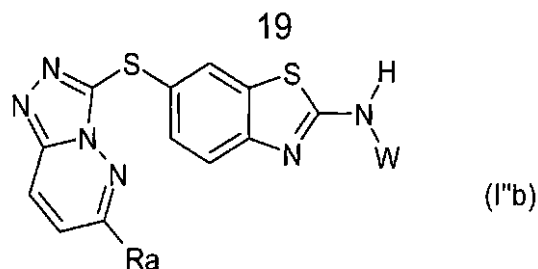


en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las otras reivindicaciones,

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).

La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación en la que --- representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I'b):

37



en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las otras 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).

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

- el término radical alquilo (o Alq) designa los radicales, lineales y, llegado el 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 comprenden de 1 a 6 átomos de carbono y más especialmente los radicales alquilo que comprenden 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 comprenden 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;
- el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que comprende de 3 a 10 átomos de carbono y designa así principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;
- el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que comprende 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, piperazinilo, piperidilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, hexahidrotiopiranilo, oxodihidropiridazinilo, o también oxoetanilo o tioetanilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos; se puede indicar que estos radicales heterocicloalquilo pueden comprender un puente formado a partir de dos eslabones para formar por ejemplo un radical oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano o también un 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 comprenden 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, estando N, llegado el caso, opcionalmente sustituido;

- el término radical arilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que comprenden de 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 comprende un eslabón $-C(O)$ es, por ejemplo, el radical tetralona;

- el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que comprenden 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, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 ó 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos, y entre ellos 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, piridazinilo, estando estos radicales opcionalmente sustituidos; 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 oxodihidropiridino-pirazolilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

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

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 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,
- 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 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, 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 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.

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 opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los indicados anteriormente para los sustituyentes opcionales de los radicales heterocicloalquilo, es decir, uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHA_{lq}, N(A_{lq})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 opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂; NHA_{lq} y N(A_{lq})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 opcionalmente sustituidos 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 opcionalmente

sustituídos 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 piperazinilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos, tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación.

Cuando NR₁R₂ o NR₃R₄ forman un ciclo como se ha definido anteriormente, dicho ciclo aminado puede elegirse principalmente entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo, morfolino o piperazinilo, estando estos radicales ellos mismos opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o como se indica a continuación: por ejemplo 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 opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

El ciclo NR₁R₂ o NR₃R₄ puede elegirse más particularmente entre los radicales pirrolidinilo, morfolino opcionalmente sustituido con uno o dos radicales alquilo o piperazinilo opcionalmente sustituido en el segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo, fenilo o CH₂-fenilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

La presente invención tiene como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación, en la que:

— representa un enlace sencillo o doble

R_a representa un radical -O-cicloalquilo o un radical -NH-cicloalquilo opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo, alcoxi o -O-CO-R₅;

X representa S;

A representa S,

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo, opcionalmente sustituido con un radical NR₃R₄, o alcoxi;
- un radical O-fenilo;
- o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical heterocicloalquilo ;

siendo NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R₅ representa un radical alquilo o cicloalquilo que comprende como máximo 6 átomos de carbono;

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 en los productos de fórmula (I), los radicales cicloalquilo pueden representar un radical cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo o ciclopropilo;

Principalmente en los productos de fórmula (I), los radicales heterocicloalquilo pueden representar un radical morfolinilo o pirrolidinilo.

La presente invención tiene por lo tanto como objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o como se definen a continuación que responden a las fórmulas siguientes:

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

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

1-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

1-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{6-[(6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-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]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de fenilo

1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dimetilglicinamida

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilbutanamida

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

6-[[6-(ciclopentiloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

N-{6-[(6-(ciclopentiloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

N-{6-[(6-(ciclopentiloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

6-[[6-(cicloheptiloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

N-{6-[(6-(cicloheptiloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

ciclopropanocarboxilato de trans-4-[[3-({2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino}ciclohexilo

N-[6-({6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

N-(6-{6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dimetilglicinamida

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina

(6-[[6-(ciclohexiloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de etilo

2-cloro-N-(6-{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-N²-ciclopropilglicinamida

215

6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida

N-{6-[(6-(ciclobutiloxi))[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dietilglicinamida

N-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]urea

1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]urea

1-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-ciclopropilacetamida

N-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{4-[(3-{[2-({[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]ciclohexil)acetamida

N-{6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

1-[6-({6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

6-{[6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-6-amina

N-(6-([6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida

rac-6-([6-([trans-2-fluorociclohexil]oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il] sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina

rac N-{6-([6-([trans-2-fluorociclohexil]oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il] sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{6-([6-(ciclobutilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-(6-([6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

rac N²,N²-dietil-N-{6-([6-([trans-2-fluorociclohexil]oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}glicinamida

rac 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-1{6-([6-([trans-2-fluorociclohexil]oxi)[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

rac 2-{6-([6-([trans-2-fluorociclohexil]oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il] sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}-2-(morfolin-4-il)-acetamida

N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida

rac 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-1{6-([6-([trans-2-fluorociclohexil]oxi)[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetamida

N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)acetamida

N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamida

N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida

rac cis/trans {6-[(6-{3-metilciclohexil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

rac cis/trans N-{6-[(6-{3-metilciclohexil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

rac-cis/trans-1-[6-[(6-{4-metilciclohexil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-(6-{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida

rac cis/trans N-[6-[(6-{4-metilciclohexil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

N-(6-{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida

N-(6-{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(morfolin-4-il)azetidina-1-carboxamida

rac N-{6-[(6-{trans-2-metilciclopentil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

rac-1-{6-[(6-{trans-2-metilciclopentil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-[6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida

1-[6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-oxetan-3-ilurea

rac cis/trans {6-[(6-{3-metilciclopentil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

rac cis/trans N-{6-[(6-{3-metilciclopentil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

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 también como objetivo cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

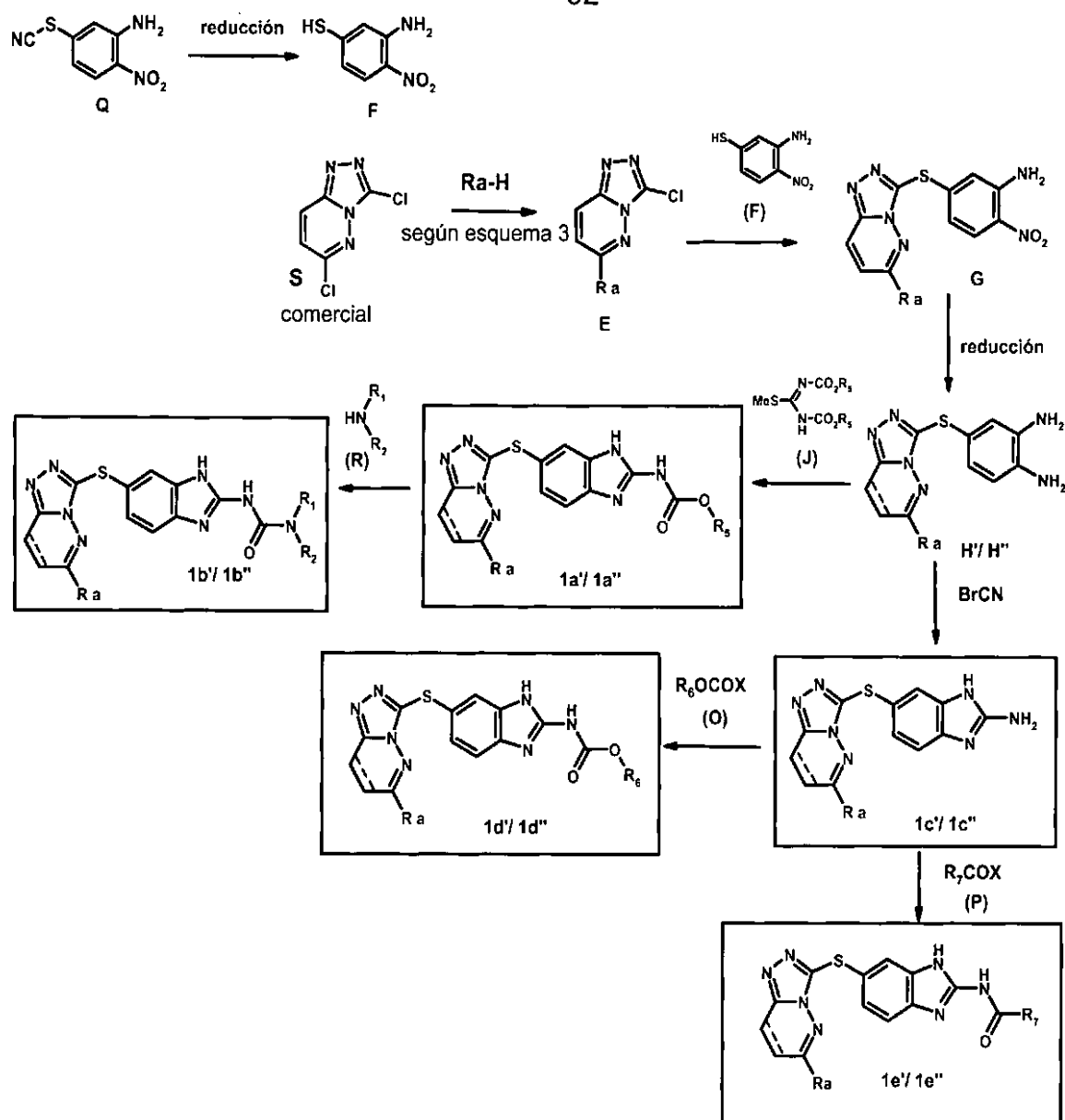
La presente invención tiene así igualmente como objetivo el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 5 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente como objetivo 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.

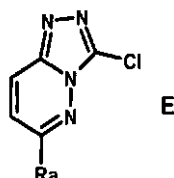
Esquema 1: síntesis de derivados bencimidazoles de fórmulas (1a''), (1b''), (1''c), (1d''), (1e''), (1a'), (1b'), (1c'), (1d') y (1e')



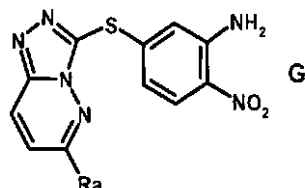
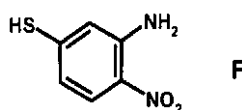
En el esquema 1 anterior, el sustituyente R_a puede tener los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), el sustituyente R_5 , en los compuestos de fórmulas (J), (1a') y (1a''), representa un radical alquilo y el sustituyente R_6 , en los compuestos de fórmulas (O), (1d') y (1d''), representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con NR_3R_4 (un radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$), alcoxi, hidroxilo, heterocicloalquilo, fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido, y n representa un número entero de 1 a 4. El sustituyente R_7 en los compuestos de fórmulas (P) y (1e')/(1e'') representa un radical cicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR_3R_4 , alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos.

En el esquema 1 anterior, los grupos $CONR_1R_2$, CO_2R_6 y COR_7 , que constituyen W , pueden tomar los valores de W tales como se han definido anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), cuando $W \neq H$

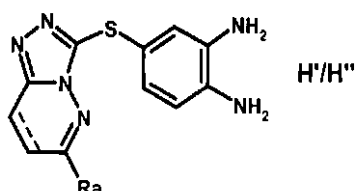
En el esquema 1 anterior, los bencimidazoles de fórmula general (1a''), (1b''), (1c''), (1d'') y (1e'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (1a'), (1b'), (1c'), (1d') y (1e') se pueden preparar a partir de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina comercial de fórmula (S).



Los compuestos (E) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de alcoholes o aminas en presencia o no de una base con el compuesto (S). La reacción se realiza, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20°C a 80°C.



Los compuestos (G) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de 3-amino-4-nitro-benzenotiol de fórmula (F) con los compuestos de fórmula (E). Los compuestos de fórmula (F) se obtienen por reducción *in situ* del tiocianato de 3-amino-4-nitrofenilo (Q) (compuesto comercial), por ejemplo, en presencia de borohidruro de sodio en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida, a una temperatura cercana a 20°C.



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

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

Más particularmente, los carbamatos de fórmula general (1a') y (1a'') se pueden preparar principalmente como se describe en la patente WO03028721A2, a partir, respectivamente, de un 3,4-diaminofenilsulfuro 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 cercana a 80°C.

Más particularmente, los bencimidazoles de fórmula general (1b') y (1b'') se pueden preparar respectivamente por reacción de una amina NHR₁R₂ de fórmula (R) (con R₁ y R₂ tales como se han definido anteriormente) con un carbamato de fórmula (1a') y (1a''), por ejemplo, en presencia de un disolvente aprótico tal como la 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'') se pueden preparar, por ejemplo, por reacción de bromuro de cianógeno con un compuesto de fórmula respectivamente (H') y (H''), en presencia de un disolvente prótico, tal como el etanol. La reacción se efectúa a una temperatura cercana a 80°C.

Más particularmente, los carbamatos de fórmula general (1d') y (1d'') se pueden obtener por reacción con un clorocarbonato de fórmula (O) (X = Cl) sobre un 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.

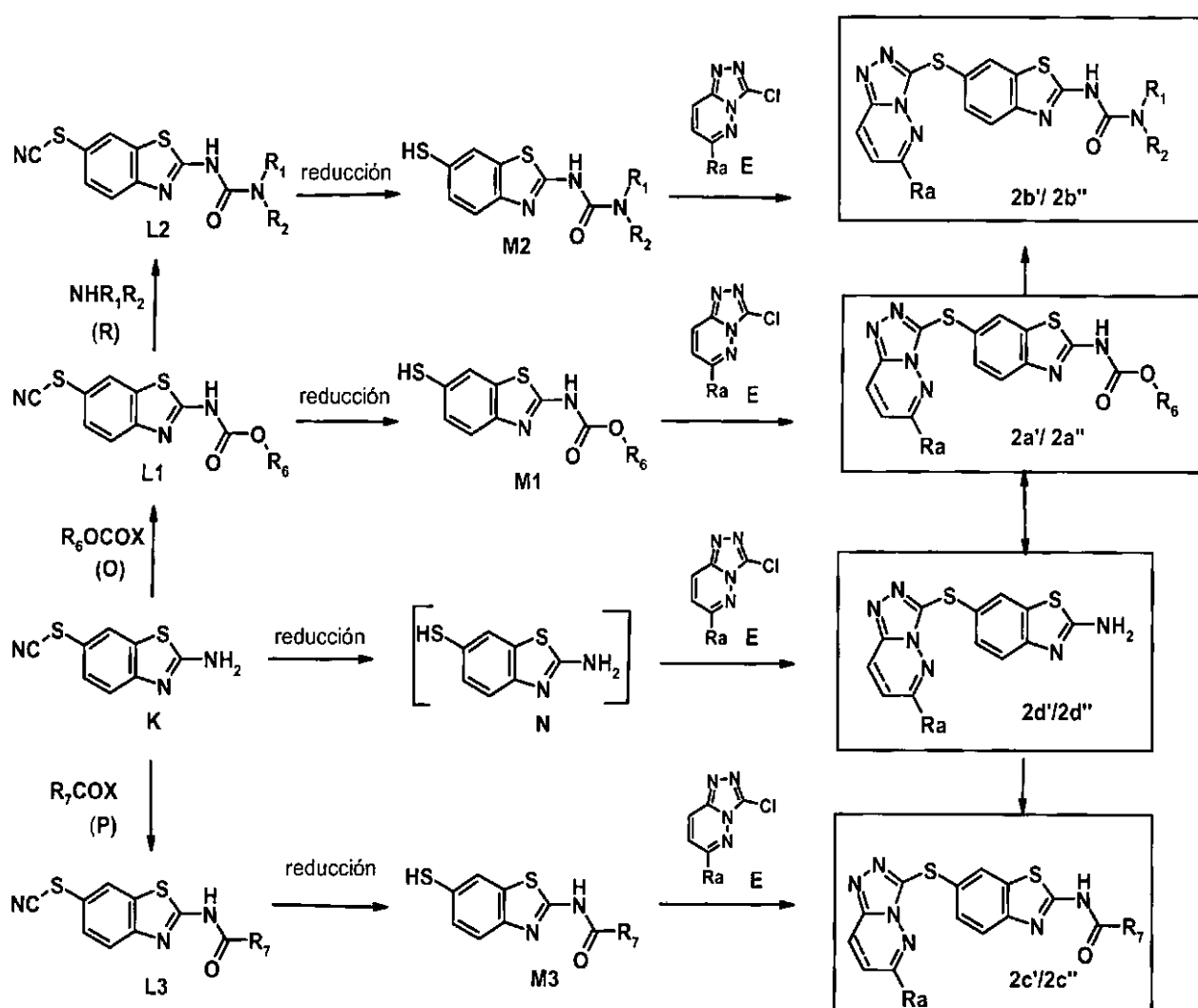
Más particularmente, las carboxamidas (1e') y (1e'') se pueden obtener respectivamente a partir de las aminas de fórmula general (1c') y (1c'')

- 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) ($X = \text{OCOR}_7$), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura cercana a 20°C.

- por acoplamiento de las aminas (1c') y (1c'') con un ácido de fórmula (P) ($X = \text{OH}$) 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.

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



En el esquema 2 anterior, el sustituyente Ra puede tener los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I'').

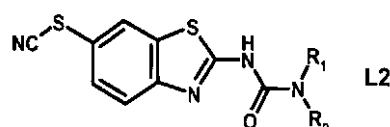
En el esquema 2 anterior, los grupos CONR_1R_2 , CO_2R_6 y COR_7 , que constituyen W, pueden tomar los valores de W tales como se han definido anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), cuando $W \neq \text{H}$

54

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

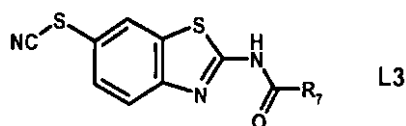


Los carbamatos de fórmula general (L1) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción con un clorocarbonato de fórmula (O) (X = Cl) sobre el tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio, a una temperatura cercana a 20°C.



Los compuestos de fórmula general (L2) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los carbamatos de fórmula (L1) en la que R6 = fenilo, con las aminas NHR1R2 de fórmula (R) (con R1 y R2 tales como se han definido anteriormente), en presencia de un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a 20°C.

Las ureas (2b') y (2b'') se pueden obtener, 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).



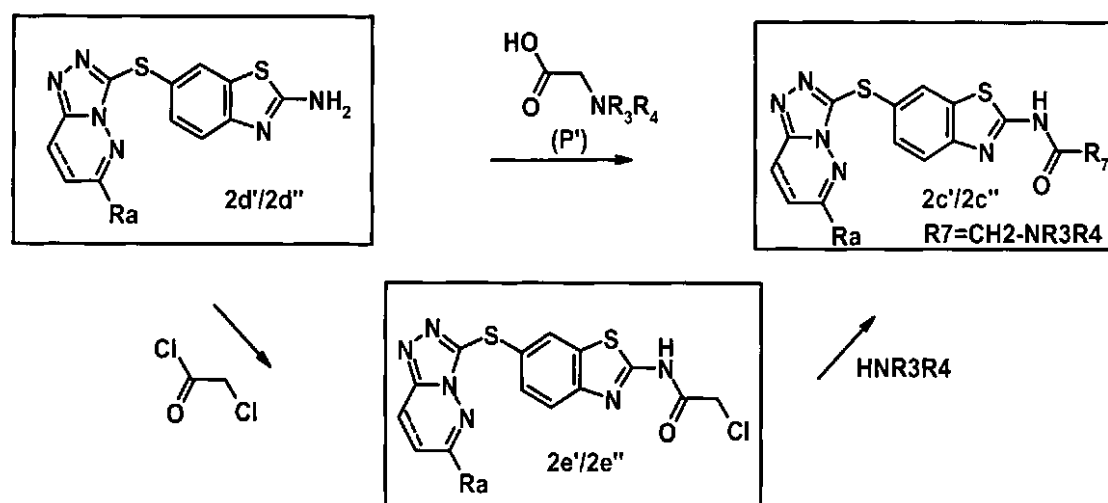
Los compuestos de fórmula general (L3) se pueden obtener, por ejemplo:

- por reacción de un cloruro de ácido de fórmula (P) (X = Cl) con el tiocianato de 2-amino-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) con el tiocianato de 2-amino-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-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 igual forma que las carboxamidas (L3) se pueden obtener por acilación de la amina (K), las carboxamidas (2c') y (2c'') se pueden obtener respectivamente a partir de las aminas (2d') y (2d'') por acoplamiento con un ácido de fórmula (P) ($X = OH$) por ejemplo en las condiciones descritas por N. Xi *et al.* / *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 5211–5217, en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como la di-isopropiletilamina, a una temperatura cercana a 20°C.

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



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

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

Alternativamente, las aminas (2d') y (2d'') pueden ser tratadas con cloruro de cloroacetilo en presencia de una base tal como la piridina, trietilamina o N-metilmorfolina, en un disolvente tal como el diclorometano de una temperatura

próxima a 0°C a 20°C. Las alfa-cloroacetamidas (2e'/2e'') así formadas pueden reaccionar con aminas del tipo HNR₃R₄, tales como las definidas anteriormente, en un disolvente tal como la piridina a una temperatura próxima a 20°C, para dar los derivados (2c'/2c'') tales como se han definido en el esquema 2bis anterior.

Los compuestos de fórmula general (M1), (M2) y (M3) se pueden obtener, 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) se puede preparar *in situ* por reducción del compuesto de fórmula (K), por ejemplo con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como la trietilamina y a una temperatura próxima a 95°C o comprendida entre 20°C y 95°C.

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

Recíprocamente, los benzotiazoles de fórmula general (2a') y (2a'') se pueden preparar 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 el tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como el 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') se pueden preparar, 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 la N, N-dimetilformamida y en presencia de una base tal como la 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

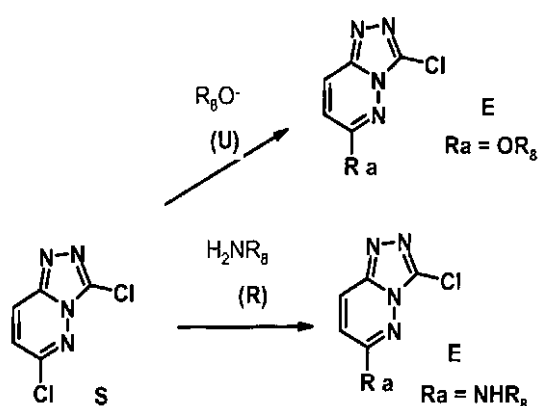
como N, N-dimetilformamida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 95°C.

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 el 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 triazolopiridazina de fórmula (E)



En el esquema 3 anterior, el sustituyente R_a tiene los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I'').

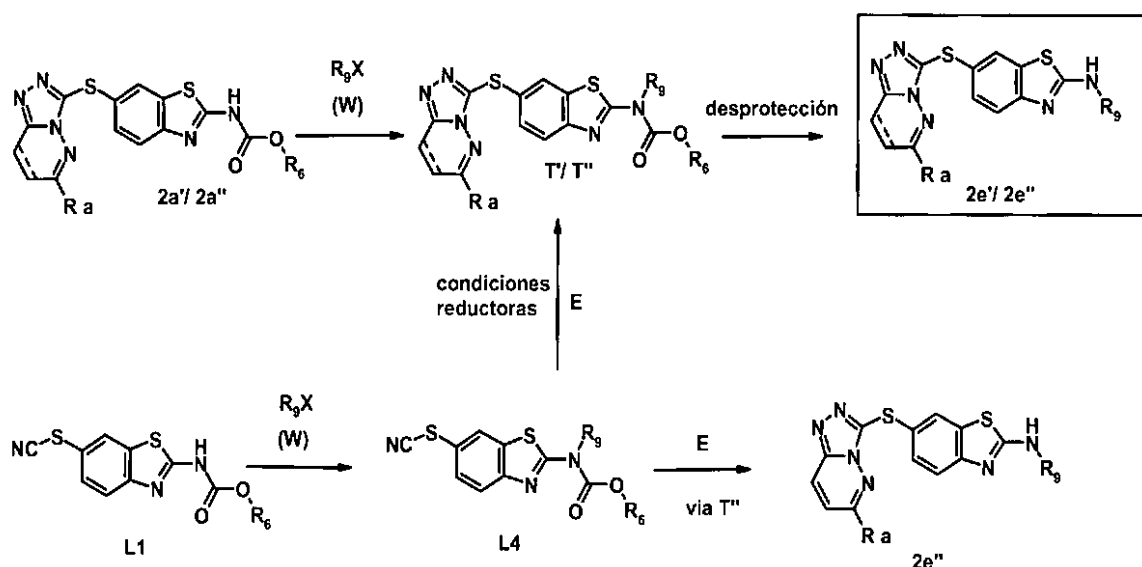
El sustituyente R_8 representa un radical cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente para los productos de fórmula (I)

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

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en los que Ra representa un radical OR8 se pueden obtener por tratamiento de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (S) de una temperatura cercana a 20°C a 80°C y en un disolvente tal como el tetrahidrofurano con un alcoholato de fórmula (U), obtenido él mismo por tratamiento de un alcohol (HOR8) con, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como el tetrahidrofurano a una temperatura próxima a 0°C a 20°C,

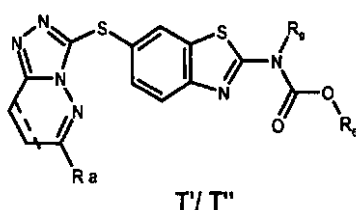
Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que Ra representa un radical R8NH se pueden obtener por el tratamiento de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (S) con una amina de fórmula (R8NH2), a una temperatura cercana a 20°C a 50°C y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

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'') se pueden preparar 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 o cicloalquilo opcionalmente sustituido con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR₃R₄ (R₃ y R₄ tales como se han definido anteriormente).

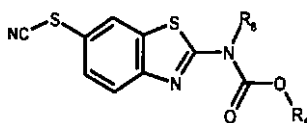


Los carbamatos de fórmula general (T') y (T'') se pueden obtener respectivamente por reacción de los carbamatos de fórmula general (2a') y (2a'') con $R_6 = t\text{-Bu}$ preferentemente, por ejemplo, con los halogenuros de alquilo de fórmula (W), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 20 y 90°C.

Los benzotiazoles de fórmula general (2e') y (2e'') se pueden preparar igualmente a partir de los compuestos de fórmula (L1), preferentemente con $R_6 = t\text{Bu}$, a través de los compuestos de fórmula (T') y (T'').

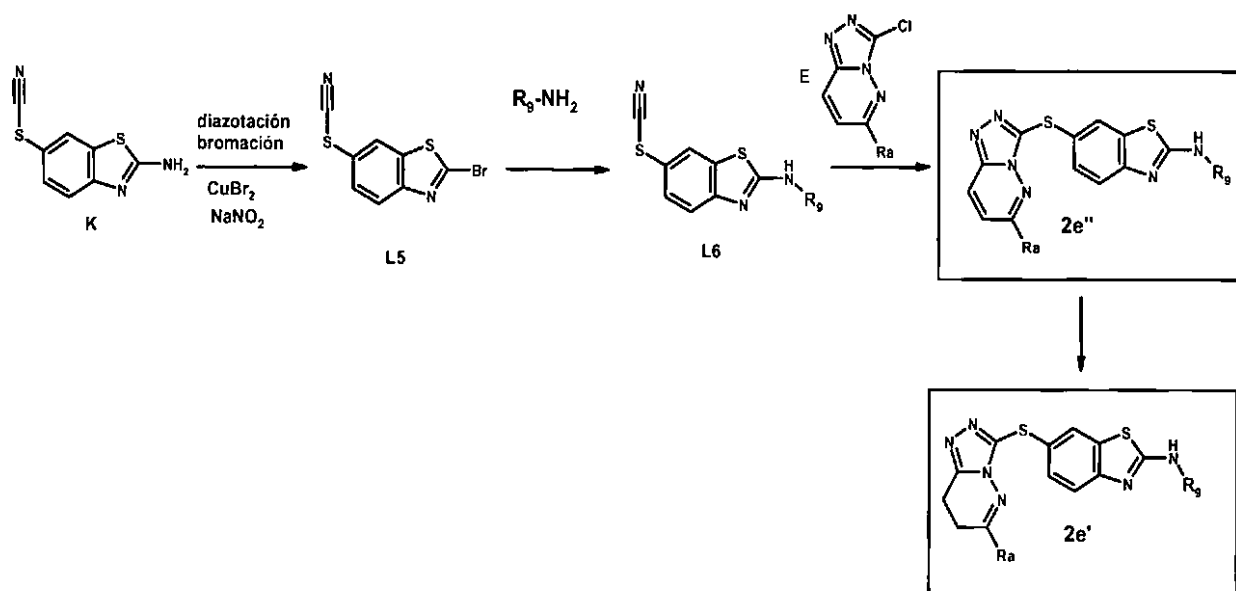
Más particularmente, los compuestos de fórmula general (2e') y (2e'') se pueden obtener respectivamente por tratamiento de los compuestos (T') y (T'') aislados, por ejemplo, con ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura cercana a 20°C,

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (2e'') se pueden obtener 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) se pueden obtener por reacción de los carbamatos de fórmula general (L1), por ejemplo, con los halogenuros de alquilo de fórmula (W), en un disolvente tal como la 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'')

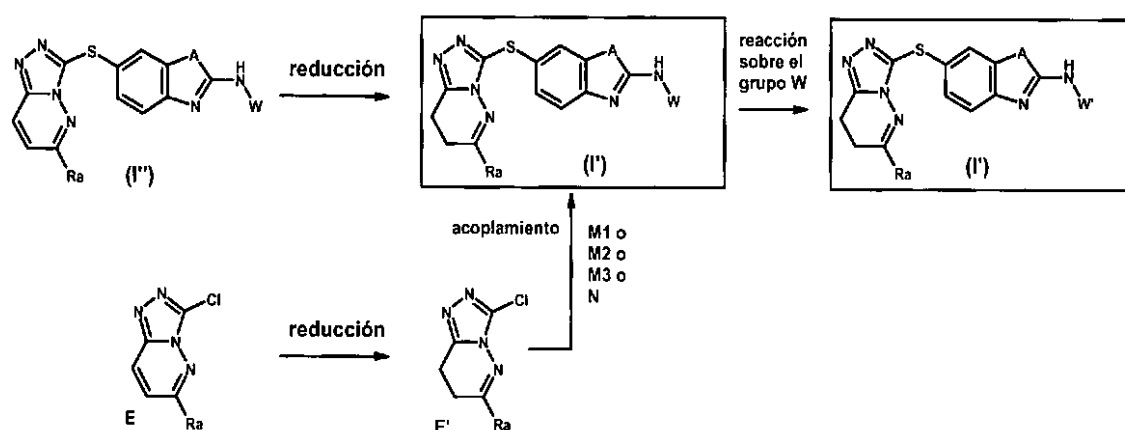
Alternativamente, según el esquema 5 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2e'') se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (L6) y (E), por ejemplo, en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como el etanol y a una temperatura próxima a 80°C.

Los benzotiazoles de fórmula general (2e') se pueden preparar 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 fórmula (L6) se pueden preparar a partir del derivado 2-bromobenzotiazol (L5) por tratamiento con un derivado NH_2R_9 , por ejemplo, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura próxima a 20°C.

El sustituyente R_9 representa un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR_3R_4 (R_3 y R_4 tales como se han definido anteriormente).

Los compuestos de fórmula (L5) se pueden preparar a partir del tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) (compuesto comercial), por ejemplo, por tratamiento con un nitrito de alquilo y de bromuro cuproso, en un disolvente tal como el acetonitrilo, a una temperatura próxima a 0-20°C, según el método descrito por Jagabandhu Das *et. al.* en *J. Med. Chem.* 2006, 49, 6819-6832.

Esquema 6: Otra vías de síntesis de los derivados reducidos de fórmula (I')

Según el esquema 6 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (I') se pueden preparar igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I''), por reducción, por ejemplo, con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura cercana a 80°C o bien por reducción con zinc (0) en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.

Alternativamente, los compuestos (I') se pueden preparar 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 se pueden aislar y utilizar para el acoplamiento con (E'). Los compuestos (E') se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (E) por reducción con zinc, por ejemplo, por reducción con zinc (0) en presencia de ácido acético, a una temperatura próxima a 20°C.

Alternativamente, los compuestos (I') se pueden preparar igualmente a partir de otros compuestos (I') por transformación del grupo W en grupo W' de la misma naturaleza que se ha 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 J, K, O, P, Q, R, S, U, V, W, algunos son conocidos y se pueden obtener bien comercialmente o bien según los métodos usuales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo a partir de productos comerciales.

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, tetrahidropirano, bencilo o acetilo,
- los grupos amino pueden protegerse, por ejemplo, con radicales acetilo, 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 terc-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 transformación 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,
 - 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 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.

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 de reacciones de esterificación sobre las funciones carboxilo opcionales que 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.

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, tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.

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 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 hidroccloruro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o ácido trifluoroacético a reflujo.

e) La eliminación de grupos protectores, tales como por ejemplo los indicados anteriormente, puede realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica principalmente por hidrólisis ácida realizada 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.

f) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objetivo 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 etanol o metanol.

g) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden preparar 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 como sus sales de adición con ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes

debido principalmente a sus propiedades inhibitoras de cinasas tal como se ha indicado anteriormente.

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

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

Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente como objetivo, como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido 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 aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene muy particularmente como objetivo, como medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes:

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

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

1-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

1-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-[6-({6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

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

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de fenilo

1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dimetilglicinamida

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilbutanamida

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

6-{[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

N-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

6-{[6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

N-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

ciclopropanocarboxilato de trans-4-{[3-{2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino}ciclohexilo

N-[6-{(6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

N-(6-{[6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dimetilglicinamida

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-6-amina

(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de etilo

2-cloro-N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²-ciclopropilglicinamida

6-{[6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida

N-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dietilglicinamida

N-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]urea

1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[3-(morfolin-4-il)propil]urea

1-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-ciclopropilacetamida

N-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{4-[(3-{[2-({[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]ciclohexil)acetamida

N-{6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il] sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

1-[6-({6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

6-{[6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-6-amina

N-(6-{[6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclobutanocarboxamida

rac 6-({6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina

rac N-{6-[(6-{[trans-2-fluorociclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{6-[(6-(ciclobutilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-(6-{[6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

rac N²,N²-dietil-N-{6-[(6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}glicinamida

rac 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-1{6-[(6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

rac 2-{6-[(6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}-2-(morfolin-4-il)-acetamida

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida

rac 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-1{6-[(6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetamida

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)acetamida

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamida

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida

rac cis/trans {6-[(6-{3-metilciclohexil)oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

rac cis/trans N-{6-[(6-{[3-metilciclohexil)oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

rac-cis/trans-1-[6-((6-[(4-metilciclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida

rac cis/trans N-[6-{[6[(4-metilciclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(morfolin-4-il)azetidina-1-carboxamida

rac N-{6-[(6-{[trans-2-metilciclopentil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

rac-1-{6-[(6-{[trans-2-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-[6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida

1-[6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-oxetan-3-ilurea

rac cis/trans {6-[(6-{3-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

rac cis/trans N-{6-[(6-{[3-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il] sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

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

La invención se refiere también 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 aceptable farmacéuticamente de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte aceptable farmacéuticamente.

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, 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.

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 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 trate, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g al día en adultos o preferentemente de 0,1 a 2 g al día.

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

La presente invención tiene igualmente como objetivo la utilización de 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 cinasa.

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

La presente invención tiene igualmente como objetivo la utilización definida anteriormente en la que la proteína cinasa es una proteína tirosina cinasa.

La presente invención tiene igualmente como objetivo la utilización definida anteriormente en la que la proteína tirosina cinasa es la MET o sus formas mutantes.

La presente invención tiene igualmente como objetivo la utilización definida anteriormente en la que la proteína cinasa está en un cultivo celular.

La presente invención tiene igualmente como objetivo la utilización definida anteriormente en la que la proteína cinasa está en un mamífero.

La presente invención tiene principalmente como objetivo 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 como objetivo 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 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 como objetivo 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 enfermedades en oncología y principalmente destinado al tratamiento de cánceres.

Entre estos cánceres, interesa el tratamiento de tumores sólidos o líquidos, el 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 tiroides, de la vesícula, 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 como objetivo la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

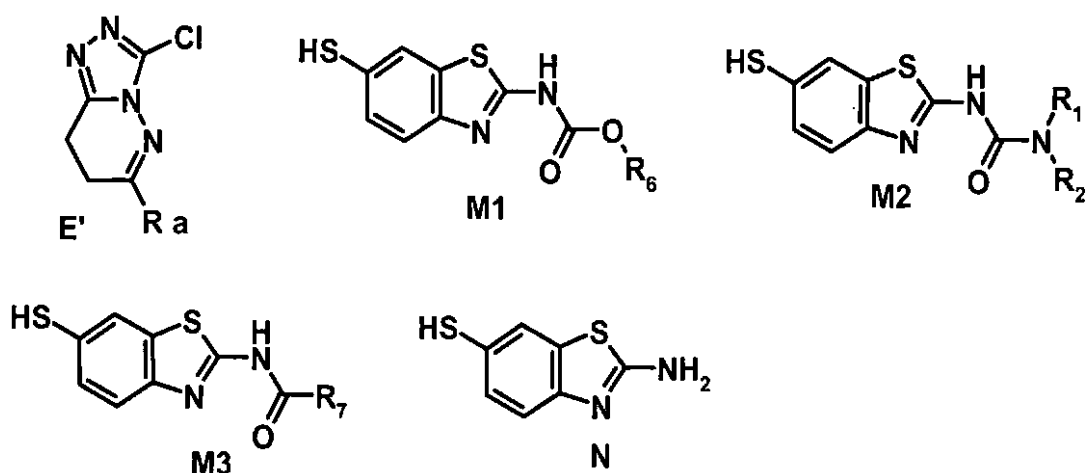
Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

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

Dichos agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados habitualmente.

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

La presente invención tiene también como objetivo, como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de las fórmulas E', M1, M2, M3 y N tales como los definidos anteriormente y recordados a continuación:



en los que los grupos CONR₁R₂, CO₂R₆ y COR₇, que constituyen W, pueden tomar los valores de W tales como se han definido anteriormente para los productos de fórmula (I), cuando W $\neq$ H, y el sustituyente R_a puede tener los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I).

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

Parte experimental

La nomenclatura de los compuestos de esta presente invención se ha efectuado con el programa informático ACDLABS versión 10.0 y versión 11.

Horno microondas utilizado:

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

Los espectros de RMN ¹H a 400 MHz y ¹H a 300 MHz se realizaron en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 o BRUKER AVANCE DPX-300 con desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente dimetilsulfóxido-d6 (DMSO-d6) 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)
- LC-MS-DAD-ELSD (MS = Platform II Waters Micromass)
- UPLC-MS-DAD-ELSD (MS = Quattro Premier XE Waters)
- UPLC-SQD (Waters)

DAD longitud de onda considerada λ = 210-400 nm

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

Ejemplo 1:

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

a) La N-(6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida se puede preparar de la manera siguiente: a 2 cm³ de piridina a 20°C se le añaden 75mg de 6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina y 20 μL de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico. Después de 3 horas se vuelven a añadir 20 μL de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico y se agita la mezcla durante 18 horas. Se vuelven a añadir 20 μL de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico y se deja reaccionar durante una hora suplementaria. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo sólido se cromatografía por depósito sólido sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63μM) eluyendo con

un gradiente de diclorometano/metanol de 99,5/0,5 a 90/10. El sólido obtenido se filtra y se lava con éter etílico. Se obtienen así 66 mg de N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 -1,01 (m, 4 H) 1,13-1,53 (m, 6 H) 1,52-1,66 (m, 2 H) 1,71-1,86 (m, 2 H) 1,92-2,04 (m, 1 H) 4,61-4,74 (m, 1 H) 7,02 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 7,41 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 12,67 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 467^+$; $\text{MH}^- = 465^-$.

b) La 6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina se puede preparar de la manera siguiente:

a través de una disolución de 149 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial) en 20 cm^3 de etanol, se hace burbujear una corriente de argón durante 5 minutos. A continuación se añaden 4 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2 cm^3 de agua, 333 mg de DL-ditiotreitol y 182 mg de 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. La mezcla de reacción se agita y se calienta a 80°C durante 23 horas y después se concentra a sequedad a vacío. El residuo se purifica sobre sílice por deposición sólida eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a diclorometano/(diclorometano 38/metanol 17/amoniaco 2) 80/20. Se obtienen así 130 mg de 6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo amarillento cuyas características son las siguientes:

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

MH^+ $m/z = 399^+$; $\text{MH}^- = 397^-$

c) La 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina se puede preparar de la manera siguiente:

a una disolución de 3,18 g de ciclohexanol en 30 cm^3 de tetrahidrofurano a 0°C en atmósfera de argón se le añaden 762 mg de hidruro de sodio al 60% en aceite. Después de 15 minutos de agitación, se le añaden 3 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial). Se agita la suspensión marrón durante 22 horas dejando que la temperatura vuelva progresivamente a 20°C. Entonces se vierte el medio de reacción sobre agua helada y la mezcla se extrae

con acetato de etilo. Después de concentración a sequedad a vacío de la fase orgánica se obtiene un aceite marrón. El residuo oleoso se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 μ M) 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]piridazina en forma de polvo amarillento cuyas características son las siguientes:

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

Ejemplo 2:

1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-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]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se puede preparar de la manera siguiente:

a través de una disolución de 339 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea en 20 cm³ de etanol, se hace burbujear una corriente de argón durante 5 minutos. A continuación se añaden 5 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2 cm³ de agua, 463 mg de DL-ditiotreitol y 253 mg de 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]-triazolo[4,3-b]1piridazina (1c). La mezcla de reacción se calienta a continuación a 80°C durante 47 horas y a continuación la disolución blanquecina se evapora a sequedad a vacío. El residuo se purifica sobre sílice por deposición sólida eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a diclorometano/(diclorometano 38/metanol 17/amoniaco 2) 85/15. Se obtienen así 246 mg de 1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00-1,55 (m, 6 H) 1,62 (m, 2 H) 1,73-1,90 (m, 2 H) 2,29-2,47 (m, 6 H) 3,19-3,28 (m, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,57-4,80 (m, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 7,02 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 10,90 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH⁺ m/z = 555+ ; MH⁻ = 553-

b) La 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea se puede preparar de la manera siguiente:

en una mezcla de 900 mg de tiocianato de 2-([2-morfolin-4-ilet]carbamoil) amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo y 40 cm³ de etanol a 20°C, se hace burbujear una corriente de argón durante 5 minutos. A continuación se añaden 11 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,4 cm³ de agua y 1,1g de DL-ditiotreitol. La mezcla se calienta a 80°C durante 3,5 horas. Se enfría el medio de reacción a 20°C y a continuación se vierte sobre agua. La suspensión se agita durante 45 minutos manteniendo un ligero burbujeo de argón. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con 3x10 cm³ de agua y después se seca en vacío a 20°C. Se obtienen así 633mg de 1-(2-morfolin-4-ilet)-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: LC-MS-DAD-ELSD: MH⁺ m/z = 339+ ; (M-H)⁻ = 337-

c) El tiocianato de 2-([(2-morfolin-4-ilet)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo se puede preparar de la manera siguiente:

a una disolución de 1g de éster de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en 30 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden 0,44 cm³ de 2-morfolin-4-iletanamina a 20°C. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se evapora a sequedad y el resto obtenido se cromatografía en un cartucho Merck 70g (deposición sólida; elución con un gradiente diclorometano y diclorometano/metanol 90/10). Se recuperan así 902mg de tiocianato de 2-([(2-morfolin-4-ilet)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de una espuma incolora cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-MS-DAD-ELSD: MH⁺ m/z = 364+;

d) El (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo se preparó de la manera siguiente:

a una disolución de 2,5 g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo comercial en 94 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden, a 20°C, 7,5g de clorocarbonato de fenilo, 4,05g de hidrógenocarbonato de sodio y 9,4 cm³ de agua. A continuación, se agita la mezcla resultante a 20°C durante 20 horas y se extrae con 2x150 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan y a continuación se lavan con 3X50 cm³ de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se recoge el resto en 50 cm³ de agua, se filtra con succión y se seca en

vacío a 20°C. Se obtienen así 3,45g de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: LC-MS-DAD-ELSD: MH⁺ m/z = 328⁺ ; (M-H)⁻ = 326-

Ejemplo 3:

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

La N-(6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida se puede preparar de la manera siguiente:

a 2cm³ de piridina a 20°C se le añaden 0,276 cm³ de anhídrido acético y 160 mg de 6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (**1b**). Después de 5 horas, se vuelven a añadir 0,3 cm³ de anhídrido acético y se deja con agitación durante 17 horas. Se concentra la mezcla de reacción a sequedad a vacío. El residuo sólido amarillento se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å; 32-63µM) eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a diclorometano/metanol 97,5/2,5. Se obtienen así 123 mg de N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05-1,53 (m, 6 H) 1,52-1,68 (m, 2 H) 1,71-1,85 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 4,56-4,73 (m, 1 H) 7,02 (d, J = 10,0 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,28 (d, J = 10,0 Hz, 1 H) 12,37 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH⁺ m/z = 441⁺ ; MH⁻ = 439-

Ejemplo 4:

(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo

La N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo se puede preparar de la manera siguiente:

a 200 mg de 6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (**1b**) en 5 cm³ de piridina, se le añaden a 20°C, 0,13 cm³ de clorocarbonato de fenilo. Después de 4 horas, se concentra a sequedad a vacío la suspensión amarilla. El residuo se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å; 32-63µM) eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a

diclorometano/metanol 92,5/7,5. Se obtienen así 224 mg de {6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13-1,42 (m, 5 H) 1,43-1,66 (m, 3 H) 1,72-1,85 (m, 2 H) 4,63-4,74 (m, 1 H) 7,03 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 7,25-7,35 (m, 3 H) 7,40-7,50 (m, 3 H) 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 12,66 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 519^+$; $\text{MH}^- = 517^-$

Ejemplo 5:

1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

a) La 1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea se puede preparar de la manera siguiente:

a una disolución de 200 mg de (6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo (**4**) en 5 cm^3 de tetrahidrofurano, se le añaden 0,06 cm^3 de 2-(pirrolidin-1-il)etanamina y 0,14 cm^3 de trietilamina a 20°C. Después de 2 horas a 20°C, el medio de reacción se calienta a 60°C durante 3 horas. La disolución amarilla se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å; 32-63 μM) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol de 99/1 a 50/50. Se obtienen así 171 mg de 1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08-1,87 (m, 14 H) 2,52-2,63 (m enmascarado, 6 H) 3,32-3,38 (m enmascarado, 2 H) 4,57-4,80 (m, 1 H) 6,82 (br. s., 1 H) 7,02 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 7,36 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 539^+$; $\text{MH}^- = 537^-$

Ejemplo 6:

6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina se puede preparar de la manera siguiente:

a una disolución de 534 mg de tiocianato de 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-ilo en 7 cm³ de tetrahidrofurano se le añaden 686 mg de 2-(pirrolidin-1-il)etanamina. El medio de reacción se agita durante 18 horas a 20°C y a continuación la suspensión se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo oleoso oscuro obtenido se recoge con 20 cm³ de etanol. La mezcla se desgasifica por burbujeo de argón durante 5 minutos a 20°C y a continuación se añaden 5 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2 cm³ de agua seguido de 617 mg de DL-Ditiotreitol y 253 mg de 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (1c). Después de 23 horas a reflujo, la suspensión roja se concentra a sequedad a presión reducida. El resto se purifica por deposición seca sobre Biotage Quad 25M (KP-SIL, 60A; 32-63 µM) eluyendo con un gradiente de 95:5 a 85:15 de diclorometano/(diclorometano:38/metanol:17/amoniaco: 2). El sólido amarillo obtenido se lava con éter y con pentano. Se obtienen así 218 mg de 6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17-1,59 (m, 7 H) 1,60-1,73 (m, 7 H) 1,79-1,94 (m, 2 H) 2,45 (m enmascarado, 2 H) 2,55-2,71 (m, 2H) 3,47 (q, *J* = 6,0 Hz, 2 H) 4,68-4,81 (m, 1 H) 7,01 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H) 7,24-7,35 (m, 2 H) 7,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H) 8,15 (t, 1 H) 8,25 (d, *J* = 10,0 Hz, 1

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH⁺ *m/z* = 496⁺ ; MH⁻ = 494-

b) El tiocianato de 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-ilo se puede preparar de la manera siguiente:

una disolución de 6,5 g de bromuro cuproso en 666 cm³ de acetonitrilo se purga con argón durante 5 minutos. La disolución resultante se enfría a 0-5°C y a continuación se añaden 4,3 cm³ de nitrito de terc-butilo. A continuación se introducen 5 g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), en porciones, a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 20°C y a continuación se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo y a continuación la disolución obtenida se lava con una disolución saturada de

bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra a sequedad a vacío. Se obtienen así 5,05 g de tiocianato de 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo amarillo-oro cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 271^+$;

Ejemplo 7:

N-(6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida

La N-(6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 200 mg de 6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (**1b**) en 5 cm³ de piridina con 0,165 cm³ de cloruro de metoxiacetilo después de 23 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 196 mg de N-(6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-2sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09-1,40 (m, 5 H) 1,41-1,65 (m, 3 H) 1,72-1,86 (m, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 4,19 (s, 2 H) 4,61-4,72 (m, 1 H) 7,02 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H) 12,32 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 469^+$; $MH^- = 471^-$

Ejemplo 8:

N-(6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dimetilglicinamida

La N-(6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dimetilglicinamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 100 mg de 6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (**1b**) en 10 cm³ de diclorometano con 300 mg de cloruro de N,N-dimetilglicilo, 0,33 cm³ de trietilamina y 11 mg de 4-N,N-dimetilaminopiridina, después de 27 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 75 mg de N-(6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dimetilglicinamida en forma de un polvo amarillento cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10-1,64 (m, 8 H) 1,69-1,87 (m, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 3,37-3,52 (m, 2 H) 4,52-4,75 (m, 1 H) 7,02 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 7,41 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 11,92 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters-ZQ: MH^+ $m/z = 484^+$; $\text{MH}^- = 482^-$

Ejemplo 9:

N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilbutanamida

La N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilbutanamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 102 mg de 6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (**1b**) en 5 cm^3 de piridina con 0,437 cm^3 de cloruro de 3-metilbutanoilo después de 46 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 98 mg de N-{{6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}-2sulfanil}-1,3-benzotiazol-3-il)-3-metilbutanamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H) 1,08-1,63 (m, 8 H) 1,71-1,82 (m, 2 H) 2,03-2,17 (m, 1 H) 2,36 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H) 4,56-4,69 (m, 1 H) 7,02 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 7,40 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 12,34 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 483^+$; $\text{MH}^- = 481^-$

Ejemplo 10:

N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

La N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 146 mg de 6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (**1b**) en 5 cm^3 de piridina con 0,191 cm^3 de cloruro de 3-metoxipropanoilo después de 23 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 132 mg de N-{{6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}-2sulfanil}-1,3-benzotiazol-3-il)-3-metoxipropanamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11-1,65 (m, 8 H) 1,74-1,83 (m, 2 H) 2,72 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 3,64 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 4,62-4,72 (m, 1 H) 7,02 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 7,41 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 12,37 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters-ZQ: MH^+ $m/z = 485^+$; $\text{MH}^- = 483^-$

Ejemplo 11:

6- $\{[6-(\text{ciclopentiloxi})[1,2,4]\text{triazolo}[4,3-b]\text{piridazin-3-il}\}\text{sulfanil}\}$ -1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6- $\{[6-(\text{ciclopentiloxi})[1,2,4]\text{triazolo}[4,3-b]\text{piridazin-3-il}\}\text{sulfanil}\}$ -1,3-benzotiazol-2-amina se puede preparar de forma similar al ejemplo 1b pero a partir de 889 mg de 3-cloro-6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en 30 cm^3 de etanol desgasificado, de 17 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,3 cm^3 de agua, de 1,72 g de DL-ditiotreitol y 772 g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo después de 24 horas a 80°C. Se obtienen así 1,04 mg de 6- $\{[6-(\text{ciclopentiloxi})[1,2,4]\text{triazolo}[4,3-b]\text{piridazin-3-il}\}\text{sulfanil}\}$ -1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49-1,76 (m, 6 H) 1,83-1,97 (m, 2 H) 5,12-5,22 (m, 1 H) 6,99 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 7,34 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1 H) 7,61 (s, 2H) 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 8,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 385^+$;

b) La 3-cloro-6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina se puede preparar de una forma similar al ejemplo 1c pero a partir de 914 mg de ciclopentanol en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, de 254 mg de hidruro de sodio a 60% en aceite y de 1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial), después de 6,5 horas de reacción. Se obtienen así 896 mg de 3-cloro-6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de un aceite incoloro que cristaliza y cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 239^+$;

Ejemplo 12:

N- $\{[6-(\text{ciclopentiloxi})[1,2,4]\text{triazolo}[4,3-b]\text{piridazin-3-il}\}\text{sulfanil}\}$ -1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

La N-(6-{[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-ciclopropanocarboxamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 300 mg de 6-{[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (**11a**) en 5 cm³ de piridina con 0,140 cm³ de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico después de 3 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 277 mg de N-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84-1,00 (m, 4 H) 1,44-1,71 (m, 6 H) 1,73-1,88 (m, 2 H) 1,92-2,04 (m, 1 H) 5,04-5,17 (m, 1 H) 7,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 7,46 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 12,67 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ *m/z* = 453⁺ ; MH⁻ = 451-

Ejemplo 13:

N-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

La N-(6-{[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida se puede preparar de una forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 250 mg de 6-{[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina **11a** en 5 cm³ de piridina con 2,5 cm³ de anhídrido acético después de 23 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 255 mg de N-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44-1,71 (m, 6 H) 1,71-1,88 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 5,04-5,15 (m, 1 H) 7,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 7,46 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 12,37 (s, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ *m/z* = 427⁺ ; MH⁻ = 425-

Ejemplo 14:

1-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-(6-{[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se puede preparar de una forma similar a

85

la del ejemplo 5a pero a partir de 778 mg de una mezcla de (6-[[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo y de (6-[[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)imidodicarbonato de fenilo en 10 cm³ de tetrahidrofurano, de 0,32cm³ de 2-(morfolin-1-il)etanamina y de 1,04 cm³ de trietilamina a 20°C. Se obtienen así 127 mg de 1-{6-[[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48-1,71 (m, 6 H) 1,78-1,92 (m, 2 H) 2,32-2,46 (m, 6 H) 3,27 (q, *J* = 5,9 Hz, 2 H) 3,54-3,64 (m, 4 H) 5,09-5,17 (m, 1 H) 6,80 (br. s., 1 H) 7,01 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H) 10,93 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ *m/z* = 541⁺ ; MH⁻ = 539-

b) La mezcla de (6-[[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo y de (6-[[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)imidodicarbonato de difenilo se puede preparar de una forma similar al ejemplo 4a pero a partir de 326 mg de 6-[[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (11a) y de 0,21 cm³ de clorocarbonato de fenilo en 5 cm³ de piridina. Se obtienen así 892 mg de un polvo beige de una mezcla de (6-[[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo y de (6-[[6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)imidodicarbonato de difenilo, utilizado tal cual en la etapa siguiente:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ *m/z* = 505⁺ ; MH⁻ = 503-

Ejemplo 15:

1-{6-[[6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-(6-[[6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se puede preparar de una forma similar al ejemplo 1b pero a partir de 305 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-

benzotiazol-2-il)urea (**2b**), de 5 cm³ de etanol desgasificad, de 4 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,1 cm³ de agua, de 347 mg de DL-ditiotreitol y de 202 mg de 3-cloro-6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Se obtienen así 253 mg de 1-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24-1,40 (m, 2 H) 1,42-1,58 (m, 6 H) 1,58-1,70 (m, 2 H) 1,78-1,93 (m, 2 H) 2,36-2,45 (m, 6 H) 3,22-3,28 (m, 2 H) 3,59 (t, J = 4,4 Hz, 4 H) 4,81-4,91 (m, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 7,01 (d, J = 10,0 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 10,87 (br. s., 1 H)

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

b) La 3-cloro-6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina se puede preparar de una forma similar al ejemplo **1c** pero a partir de 1,21 mg de cicloheptanol en 15 cm³ de tetrahidrofurano, de 254 mg de hidruro de sodio a 60% en aceite y de 1 g de 13,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial). Se obtienen así 453 mg de 3-cloro-6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de un aceite incoloro que cristaliza y cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ: MH⁺ m/z = 267+;

Ejemplo 16:

6-[[6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

La 6-[[6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina se puede preparar de forma similar al ejemplo **1b** pero a partir de 249 mg de 3-cloro-6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]15piridazina (**15b**) en 5 cm³ de etanol desgasificado, de 5 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,1 cm³ de agua, de 432 mg de DL-ditiothreitol y 193 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo después de 24 horas a 80°C. Se obtienen así 260 mg de 6-[[6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29-1,74 (m, 10 H) 1,86-1,97 (m, 2 H) 4,87-4,99 (m, 1 H) 7,00 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 7,23-7,31 (m, 2 H) 7,60 (s, 2 H) 7,80-7,85 (m, 1 H) 8,24 (d, J = 9,8 Hz, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ: MH^+ $m/z = 413^+$; $MH^- = 411^-$

Ejemplo 17:

N-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

La N-(6-{[6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida se puede preparar de una forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 85 mg de 6-{[6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (**16a**) en 5 cm³ de piridina con 0,160 cm³ de anhídrido acético después de 24 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 90 mg de N-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,20-1,35 (m, 2 H) 1,40-1,55 (m, 6 H) 1,54-1,66 (m, 2 H) 1,76-1,89 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 4,78-4,88 (m, 1 H) 7,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 12,38 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ: MH^+ $m/z = 455^+$; $MH^- = 453^-$

Ejemplo 18:

N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

a) La N-(6-{[6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida se puede preparar de una forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 150 mg de 3-{-(2-amino-1,4-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina en 1 cm³ de piridina con 0,5 cm³ de anhídrido acético después de 18 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 65 mg de N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un polvo beige pálido cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,95-1,32 (m, 5 H) 1,45-1,67 (m, 3 H) 1,68-1,84 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,35-3,45 (m, 1 H) 6,79 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H) 7,38 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 12,35 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 440^+$; $MH^- = 438^-$

b) La 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-6-amina se puede preparar de forma similar al ejemplo **1b** pero a partir de 607 mg de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina en 10 cm³ de etanol desgasificado, de 12 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1 cm³ de agua, de 1,12 g de DL-ditiotreitol y 500 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo después de 24 horas a 80°C. Se obtienen así 768 mg de 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z = 398⁺ ; MH⁻ = 396-

c) La 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6amina se puede preparar de la manera siguiente:

a una disolución de 5 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina comercial en 50 cm³ de N,N-dimetilformamida, se añaden 2,3 cm³ de ciclohexilamina y 3,7 cm³ de trietilamina. La reacción se agita a 20°C durante 18h. Entonces se vuelven a añadir 1,1 cm³ de ciclohexilamina y 7,5 cm³ de trietilamina y la reacción se agita a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a 20°C y a continuación se añaden 60 cm³ de agua. El precipitado blanco se filtra con succión y a continuación se lava sucesivamente con agua y con éter. Se obtienen así 3 g de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina en forma de un polvo blanco. Después de una noche, el precipitado formado en el primer filtrado, obtenido anteriormente, se filtra con succión y se lava sucesivamente con N,N-dimetilformamida, con agua desmineralizada y con metanol. Se obtienen así un segundo lote de 1,42 g de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z = 252⁺ ; MH⁻ = 250-

Ejemplo 19:

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

a) La 1-(6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea se puede preparar de una forma similar al ejemplo **1b** pero a partir de 300 mg de tiocianato de 2-[(2-pirrolidiniletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en 6 cm³ de etanol desgasificad, de 4 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,6 cm³ de agua, de 400 mg de DL-ditiotreitol y de 240 mg de 3-cloro-6-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina

(18c) después de 18 horas a 80°C. Se obtienen así 193 mg de 1-{6-[(6-(ciclohexilimino[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea en forma de un polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00-1,34 (m, 6 H) 1,46-1,74 (m, 6 H) 1,75-1,86 (m, 2 H) 2,40-2,57 enmascarado (m, 6 H) 3,21-3,28 (m, 2 H) 3,39-3,49 (m, 1 H) 6,79 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 6,81-6,88 (m, 1 H) 7,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H) 7,35 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 10.81 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 538^+$; $\text{MH}^- = 536^-$

b) El tiocianato de 2-[[[2-pirrolidiniletíl]carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo se puede preparar de la manera siguiente:

a una disolución de 3g de éster de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en 90 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 1,4 cm^3 de 2-pirrolidiniletanamina a 20°C. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida. Al residuo oleoso amarillo obtenido se le añade éter etílico. El precipitado formado se filtra con succión. Se obtienen así 3,33 g de tiocianato de 2-[[[2-pirrolidiniletíl]carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo amarillento cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ: MH^+ $m/z = 348^+$; $\text{MH}^- = 346^-$

c) El (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo se preparó de la manera siguiente:

a una disolución de 2,5g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo comercial en 94 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden, a 20°C, 7,5g de clorocarbonato de fenilo, 4,05g de hidrógenocarbonato de sodio y 9,4 cm^3 de agua. La mezcla resultante se agita a 20°C durante 20h y se extrae con 2x150 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan y se lavan con 3x50 cm^3 de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se recoge el resto en 50 cm^3 de agua, se filtra con succión y se seca en vacío a 20°C. Se obtienen así 3,45g de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: LC-MS-DAD-ELSD: MH^+ $m/z = 328^+$; $\text{MH}^- = 326^-$

Ejemplo 20:

Ciclopropanocarboxilato de trans-4-([3-([2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino) ciclohexilo

a) La ciclopropanocarboxilato de trans-4-([3-([2-((ciclopropilcarbonil) amino)-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino) ciclohexilo se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 300 mg de trans-4-([3-([2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino)ciclohexanol en 2,1 cm³ de piridina con 0,133 cm³ de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico después de 18 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 303 mg de ciclopropanocarboxilato de trans-4-([3-([2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino)ciclohexilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76-1,01 (m, 8 H) 1,06-1,32 (m, 4 H) 1,51-1,65 (m, 1 H) 1,67-1,81 (m, 4 H) 1,93-2,05 (m, 1 H) 3,30-3,38 (m, 1 H) 4,44-4,61 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 7,20-7,34 (m, 2 H) 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 12,64 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z = 550⁺ ; MH⁻ = 548-

b) La trans-4-([3-([2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino)ciclohexanol se puede preparar de una forma similar al ejemplo 1b pero a partir de 1g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en 20 cm³ de etanol desgasificado, de 23 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 2 cm³ de agua, de 2,32 g de DL-ditiotreitol y de 1,29 g de trans-4-([3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino)ciclohexanol después de 18 horas a 80°C. Se obtienen así 1,8 g de trans-4-([3-([2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino)ciclohexanol en forma de un polvo blanco-crema cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ: MH⁺ m/z = 414⁺ ; MH⁻ = 412-

c) La trans-4-([3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]amino) ciclohexanol se puede preparar de una forma similar al ejemplo 18c pero a partir de 5 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina comercial en 50 cm³ de N,N-dimetilformamida,

de 6g de hidrocloreto de trans-4-aminociclohexanol y de 17 cm³ de trietilamina después de 48 horas a 20°C y de 4 horas a 50°C. Se obtienen así 3,5 g de trans-4-[(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)amino]ciclohexanol en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z=268+; MH⁻ = 266-

Ejemplo 21:

N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

La N-(6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-ciclopropanocarboxamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 300 mg de 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (**18b**) en 2,1 cm³ de piridina con 18 cm³ de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico después de 18 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 268 mg de N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida en forma de un polvo blanco crema cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86-1,00 (m, 4 H) 1,01-1,28 (m, 5 H) 1,48-1,66 (m, 3 H) 1,70-1,83 (m, 2 H) 1,92-2,04 (m, 1 H) 3,36-3,45 (m, 1 H) 6,79 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 12,65 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z = 466+ ; MH⁻ = 464-

Ejemplo 22:

N-[6-({6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

a) La N-[6-({6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida se puede preparar de la forma siguiente:

a una disolución de 114 mg de trans-4-({3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)amino)ciclohexanol (**20b**) en 2 cm³ de diclorometano se le añaden 0,08 cm³ de cloruro de acetilo y 0,16 cm³ de trietilamina a 20°C. Después de 18 horas, el medio de reacción se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se recoge en agua. El precipitado blanco-amarillo formado se filtra con succión y se lava con agua y a continuación se purifica por deposición seca sobre Biotage Quad 25M (KP-SIL, 60Å; 32-63 μM) eluyendo con un

gradiente de 95:5 a 70:30 de diclorometano/(diclorometano:38/metanol:17/amoniaco:2). Se obtienen así 46 mg de N-[6-({6-[(trans-hidrox ciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01-1,27 (m, 4 H) 1,68-1,86 (m, 4 H) 2,19 (s, 3 H) 3,35-3,44 (m, 2 H) 4,51 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H) 6,77 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H) 7,42 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H) 7,92 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H) 12,34 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH+ $m/z = 456+$; MH- = 454-

Ejemplo 23:

N-[6-({6-[(trans-4-hidrox ciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

La N-[6-({6-[(trans-4-hidrox ciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 300 mg de trans-4-({3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)amino)ciclohexanol (**20b**) en 3 cm^3 de piridina con 0,235 cm^3 de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico después de 16 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 51 mg de N-[6-({6-[(trans-4-hidrox ciclohexil) amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il] ciclopropanocarboxamida en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89-0,99 (m, 4 H) 1,02-1,27 (m, 4 H) 1,68-1,87 (m, 4 H) 1,92-2,03 (m, 1 H) 3,31-3,45 (m, 2 H) 4,51 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H) 6,77 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H) 7,43 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H) 12,64 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH+ $m/z = 482+$; MH- = 480-

Ejemplo 24:

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina

a) La 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-6-amina se puede preparar de forma similar al ejemplo 1b pero a partir de

1,4 g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en 41 cm³ de etanol desgasificado, de 32 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 4 cm³ de agua, de 3,13 g de DL-ditiothreitol y de 1,42 g de 3-cloro-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina después de 18 horas a 80°C. Se obtienen así 1,22 g de 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina en forma de un polvo blanco-crema cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,41-0,48 (m, 2 H) 0,71-0,79 (m, 2 H) 2,56-2,65 (m, 1 H) 6,76 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 7,42 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1 H) 7,67 (br, s., 3 H) 7,92 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ *m/z* = 356⁺ ; MH⁻ = 354-

b) La 3-cloro-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina DPN 1.150 se puede preparar de una forma similar al ejemplo **18c** pero a partir de 2 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina comercial en 20 cm³ de N,N-dimetilformamida, de 1,1 cm³ de ciclopropilamina y de 3 cm³ de trietilamina, después de 18 horas a 20°C y de 3 horas a 50°C. Se obtienen así 1,53 g de 3-cloro-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ: MH⁺ *m/z* = 210⁺ ; MH⁻ = 208-

Ejemplo 25:

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

a) La N-(6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida se puede preparar de una forma similar al ejemplo **1a** pero a partir de 300 mg de 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (**24a**) en 2,1 cm³ de piridina con 1,04 cm³ de anhídrido acético después de 18 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 100 mg de N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm 0,34-0,45 (m, 2 H) 0,61-0,74 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,53-2,58 (m, 1 H) 6,77 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J* =

8,3 Hz, 1 H) 7,62-7,73 (m, 2 H) 7,94 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 12,38 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 398^+$; $MH^- = 396^-$

Ejemplo 26:

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

a) La N-(6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-ciclopropanocarboxamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 300 mg de 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (**24a**) en 3 cm³ de piridina con 0,16 cm³ de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico después de 18 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 208 mg de N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,34-0,44 (m, 2 H) 0,62-0,73 (m, 2 H) 0,89-1,01 (m, 4 H) 1,93-2,03 (m, 1 H) 2,52-2,61 (m, 1 H) 6,77 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1 H) 7,61-7,71 (m, 2 H) 7,94 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 8,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H) 12,66 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 424^+$; $MH^- = 422^-$

Ejemplo 27:

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-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]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se puede preparar de una forma similar al ejemplo 1b pero a partir de 300 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urrs (**2b**), de 7,5 cm³ de etanol desgasificado, de 6 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,7 cm³ de agua, de 552 mg de DL-ditiotreitol y de 403 mg de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (**18c**). Se obtienen así 370 mg de 1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08-1,30 (m, 5 H) 1,47-1,70 (m, 3 H) 1,71-1,89 (m, 2 H) 2,32-2,46 (m, 6 H) 3,22-3,28 (m enmascarado, 2 H) 3,36-3,52 (m, 1 H) 3,59 (t, $J = 4,3$ Hz, 4 H) 6,69-6,93 (m, 2 H) 7,25 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H) 7,35 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H) 10,90 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ: MH^+ $m/z = 554^+$; $\text{MH}^- = 552^-$

Ejemplo 28:

N-(6-[[6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

a) La N-(6-[[6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 220 mg de 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (**24a**) en 7 cm^3 de piridina con 0,2 cm^3 de cloruro de 3-metoxipropanoilo después de 18 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 81 mg de N-(6-[[6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]-2sulfanil]-1,3-benzotiazol-3-il)-3-metoxipropanamida en forma de un polvo beige claro cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,33-0,43 (m, 2 H) 0,62-0,73 (m, 2 H) 2,53-2,59 (m, 1 H) 2,73 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,64 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H) 6,77 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 7,72 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H) 12,46 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 442^+$;

Ejemplo 29:

1-(6-[[6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-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]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se puede preparar de una forma similar al ejemplo 1b pero a partir de 300 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (**2b**), de 12 cm^3 de etano desgasificado, de 5 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1,2 cm^3 de agua, de 410 mg de DL-ditiotreitol y de 187 mg de 3-cloro-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (**24b**), después de 18 horas a 80°C. Se obtienen así 133 mg de 1-(6-[[6-

(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-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 DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 D3COOD) δ ppm 0,36-0,49 (m, 2 H) 0,65-0,82 (m, 2 H) 2,57-2,65 (m, 1 H) 2,96-3,16 (m, 6 H) 3,50 (t, $J = 5,7$ Hz, 4H) 3,79 (br. s., 2 H) 6,79 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H) 6,90-7,05 (m, 1 H) 7,48-7,63 (m, 2 H) 7,66 (br. s., 1 H) 7.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 512^+$; $\text{MH}^- = 510^-$

Ejemplo 30:

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dimetilglicinamida

a) La N-(6-{[(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dimetilglicinamida se puede preparar de forma similar al ejemplo 1a pero a partir de 220 mg de 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (**24a**) en 8 cm³ de diclorometano con 197 mg de hidrocloruro de cloruro de N,N-dimetilglicilo, 0,26 cm³ de trietilamina, después de 18 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 167 mg de N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dimetilglicinamida en forma de un polvo beige claro cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,39 (br. s., 2 H) 0,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 2,52-2,59 (m, 1 H) 3,10-3,25 (m enmascarado, 2 H) 6,77 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H) 7,61-7,74 (m, 2 H) 7,95 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 12,06 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 441^+$; $\text{MH}^- = 439^-$

Ejemplo 31:

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina

a) La 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina se puede preparar de forma similar al ejemplo 1b pero a partir de 250 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 8 cm³ de etanol desgasificado, de 6 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,8 cm³ de agua, de 660 mg de DL-ditiothreitol y de 306 g de 3-cloro-N-

ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina. Se obtienen así 202 mg de 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil-7,8-dihidro[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina en forma de un polvo blanco-crema cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00-1,35 (m, 5 H) 1,48-1,74 (m, 3 H) 1,78-1,90 (m, 2 H) 2,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H) 2,96 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H) 3,45-3,55 (m, 1 H) 7,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H) 7,16-7,37 (m, 2 H) 7,66 (br. s., 2 H) 7,81 (s, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 400^+$; $\text{MH}^- = 398^-$

b) La 3-cloro-N-ciclohexil-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina se puede preparar de la manera siguiente:

a) 500mg de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (**18c**) en 16 cm^3 de ácido acético glacial a 20°C se le añaden 1,3 g de polvo de zinc. Después 2 horas de agitación, la suspensión se filtra sobre papel de filtro y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo sólido obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice por deposición seca sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å; 32-63 μM) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol de 95/5 a 90/10. Se obtienen así 317 g de 3-cloro-N-ciclohexil-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z = 254^+$; $\text{MH}^- = 252^-$

Ejemplo 32:

(6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de etilo

a) La N-(6-[[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de etilo se puede preparar de la manera siguiente:

En un vial para micro-ondas de 10 cm^3 provisto de agitación a 20°C, se introducen 320 mg de tiocianato de 2-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo (**32b**) en 7 cm^3 de etanol. Se hace burbujear una corriente de argón a través de la mezcla durante 5 minutos y a continuación se añaden 408 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,25 cm^3 de agua, 463 mg de DL-ditiotreitol y 252 mg de 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**1c**). La mezcla se agita en un horno de micro-ondas durante 1 hora a 120°C. La mezcla de reacción se concentra entonces

a sequedad a vacío y a continuación el residuo se purifica por dos cromatografías sucesivas sobre un cartucho de sílice Merck por deposición sólida eluyendo con un gradiente de 99:1 a 97:3 de diclorometano/metanol. Se obtienen así 77 mg de {6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

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

Tiempo de retención Tr (min) = 1,06; [M+H]⁺: m/z 471; [M-H]⁻: m/z 469

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 1,15 a 1,40 (m, 8 H); 1,42 a 1,64 (m, 3 H); 1,79 (d, J = 13,2 Hz, 2 H); 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2 H); 4,67 (m, 1 H); 7,02 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,39 (dd, J = 1,8 y 8,2 Hz, 1 H); 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 8,28 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,06 (s ancho, 1 H)

b) El tiocianato de 2-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo se puede preparar de una forma similar al ejemplo **2c** pero a partir de 2,29 g de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo (**2d**) en una mezcla de 70 cm³ de tetrahidrofurano y de 0,602 cm³ de morfolino a 50°C durante 26 horas. De esta manera se obtienen 2,12g de tiocianato de 2-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73; [M+H]⁺: m/z 321; [M-H]⁻: m/z 319

Ejemplo 33:

2-cloro-N-(6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

a) La 2-cloro-N-(6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida se puede preparar de la manera siguiente:

a 200 mg de 6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (**1b**) en 2 cm³ de diclorometano y 0,5 cm³ de piridina a 0-5°C se le añaden gota a gota 0,1 cm³ de cloruro de cloroacetilo. La disolución resultante se agita durante 30 minutos a 20°C y a continuación el medio se evapora a sequedad en atmósfera de argón a 20°C. El residuo se purifica por cromatografía en un cartucho de sílice Merck por deposición sólida eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a 92:8 de diclorometano/(diclorometano 38/metanol 17/amoniaco 2). Después de maceración en éter y secado a vacío, se obtienen 102 mg de 2-cloro-

N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD:

Tiempo de retención Tr (min) = 1,03; [M+H]⁺: m/z 475; [M-H]⁻: m/z 473

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 1,10 a 1,38 (m, 5 H); 1,41 a 1,65 (m, 3 H); 1,77 (m, J = 12,2 Hz, 2 H); 4,44 (s, 2 H); 4,66 (m, 1 H); 7,03 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,42 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,29 (d, J = 10,0 Hz, 1 H); 12,75 (s ancho, 1H)

Ejemplo 34:

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²-ciclopropilglicinamida

a) La N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N²-ciclopropilglicinamida se puede preparar de la manera siguiente: a 280 mg de 2-cloro-N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (**33**) en 4 cm³ de piridina a 20°C, se le añaden 0,35 cm³ de ciclopropilamina. Después de 5 horas de agitación, el medio de reacción se evapora a sequedad a 20°C. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en un cartucho de sílice Merck por deposición sólida eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a 97:3 de diclorometano/metanol. Se obtienen así 110 mg de N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-N²-ciclopropilglicinamida en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,74; [M+H]⁺: m/z 496; [M-H]⁻: m/z 494

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 0,19 a 0,40 (m, 4 H); 1,14 a 1,26 (m, 3 H); 1,33 (m, 2 H); 1,41 a 1,66 (m, 3 H); 1,78 (m, 2 H); 2,17 (m, 1 H); 3,51 (s, 2 H); 4,60 a 4,72 (m, 1 H); 7,03 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,41 (dd, J = 1,5 y 8,3 Hz, 1 H); 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 8,28 (d, J = 9,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 35:

6-[[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-[[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina se puede preparar de forma similar al ejemplo **1b** pero a partir

de 1,07 mg de tiocianato de 1-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 15 cm³ de etanol desgasificado, de 20 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,1 cm³ de agua, de 1,99 g de DL-ditiotreitol y de 964 g de tiocianato de 3-cloro-6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Se obtienen así 1.1 g de 6-[[6-(ciclobutoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ:

Tiempo de retención Tr (min) = 3,39 ; [M+H]⁺; m/z 371 ; [M-H]⁻: m/z 369

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 1,66 (m, 1 H); 1,80 (m, 1 H); 2,01 a 2,13 (m, 2 H); 2,31 a 2,40 (m, 2 H); 4,96 (qd, J = 7,1 y 7,3 Hz, 1 H); 7,04 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,34 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,62 (s, 2 H); 7,88 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 8,26 (d, J = 9,8 Hz, 1 H)

b) La 3-cloro-6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina se puede preparar de una forma similar al ejemplo 1c pero a partir de 954 mg de ciclobutanol en 10 cm³ de tetrahidrofurano, de 317 mg de hidruro de sodio a 60% en aceite y de 1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial). Se obtienen así 1,03 g de 3-cloro-6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 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 36:

N-(6-[[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida

a) La N-(6-[[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida se puede preparar de la manera siguiente:

una mezcla de 273 mg de ácido (4-etilpiperazin-1-il)acético (comercial), de 0,28 cm³ de diisopropilo etilamina y de 411 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en 3 cm³ de N,N-dimetilformamida a 20°C se agita durante 1 hora a 20°C. Al medio de reacción se le añaden 200 mg de 6-[[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (**35a**). Después de 18 horas, la disolución se vierte en agua helada y el precipitado se filtra. La pasta amarilla aislada se recoge en una mezcla 90:10 de acetato de

etilo/metanol. La disolución obtenida se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad a vacío. El residuo oleoso se purifica sobre SPOT II por cromatografía sobre cartucho de sílice (SVF D26 Si60 ; 15-40 μ M ; 25 g) eluyendo con un gradiente diclorometano/metanol de 96:4 a 100% de metanol. Se obtienen así 127 mg de N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters-ZQ:

Tiempo de retención Tr (min) = 3,10; [M+H]⁺: m/z 525; [M-H]⁻: m/z 523

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); 1,59 (m, 1 H); 1,73 (m, 1 H); 1,94 a 2,09 (m, 2 H); 2,20 a 2,31 (m, 2 H); 2,32 a 2,58 (m parcialmente enmascarado, 10 H); 3,34 (s, 2 H); 4,90 (m, 1 H); 7,06 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,48 (dd, J = 1,8 y 8,6 Hz, 1 H); 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,14 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 8,30 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,12 (m muy ensanchado, 1 H)

Ejemplo 37:

N-{6-[(6-(ciclobutiloxi))[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dietilglicinamida

a) La N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N²-dietilglicinamida se puede preparar de la manera siguiente: una mezcla de 827 mg de (dietilamino)acetato de sodio (comercial) en 5,5 cm³ de una disolución 2N de cloruro de hidrógeno en éter se agita durante 1 hora a 20°C. La suspensión resultante se evapora a sequedad a vacío. Al residuo blanco obtenido se le añaden, a 20°C, 8 cm³ de piridina, 200 mg de 6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (**35a**) y 1,03 g de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)N'-etilcarbodiimida. Después de 5 horas, el medio de reacción marrón se evapora a sequedad. El residuo se recoge en tolueno y la mezcla se evapora de nuevo a sequedad a vacío. El residuo se recoge en agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo y a continuación se evapora a sequedad. El residuo se purifica por deposición seca sobre sílice y se cromatografía Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å; 32-63 μ M) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 98/2. Se obtienen así 135 mg de N-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dietilglicinamida en forma de un polvo beige claro cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,72; $[M+H]^+$: m/z 484; $[M+2H]^{2+}$: m/z 242,5 (pico base); $[M-H]^-$: m/z 482

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H); 1,52 a 1,66 (m, 1 H); 1,68 a 1,80 (m, 1 H); 1,95 a 2,09 (m, 2 H); 2,20 a 2,31 (m, 2 H); 2,62 (q, $J = 7,2$ Hz, 4 H); 3,40 (s, 2 H); 4,90 (m, 1 H); 7,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,47 (dd, $J = 1,9$ y 8,5 Hz, 1 H); 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 8,13 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H); 8,29 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 11,54 (m muy ensanchado, 1 H)

Otros ejemplos, así como sus intermedios, preparados por analogía con los ejemplos anteriores se describen en la tabla siguiente.

Ej.	Nombre	preparación similar al ejemplo	a partir de:	Cantidad aislada
38	N-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida	1a	86mg de 6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (16a) 44 mg de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico	52 mg
39	- 1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[3-(morfolin-4-il)propil]urea	1b	105 mg de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (18c) y 155 mg de tiocianato de 2-([3-(morfolin-4-il)propil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo (39b)	168 mg
39b	tiocianato de 2-([3-(morfolin-4-il)propil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	2c	500 mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo (2d) y 264 mg de N-(3-aminopropil)morfolina (comercial)	634 mg
40	- 1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[3-(morfolin-4-il)propil]urea	1b	200 mg de 3-cloro-N-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (1c) y 299 mg de tiocianato de 2-([3-(morfolin-4-il)propil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo (39b)	149 mg
41	- 1-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea	2a	200 mg de 3-cloro-6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (35b) y 422 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (2b)	245 mg
42	rac-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{6-[(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea	2a	200 mg de rac-3-cloro-6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (42b) y 295 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (2b)	199 mg
42b	rac-3-cloro-6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1c	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y 2,19 g de rac-trans-4-(trifluorometil)ciclohexan-1-ol (comercial)	997 mg
43	N-(6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-ciclopropilacetamida	32a	252 mg de 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (1c) y 289 mg de tiocianato de 2-([ciclopropilacetil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo (43b)	110 mg
43b	tiocianato de 2-	1a	830 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-	383 mg

(104)

	[(ciclopropilacetil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo		benzotiazol-6-ilo y 1 eq. de una disolución de cloruro de ciclopropilacetilo (43c)	
43c	cloruro de ciclopropilacetilo		1 g de ácido ciclopropilacético y 0,75 cm ³ de SOCl ₂ según las condiciones similares a las descritas por Kreimeyer <i>et al. J. Med. Chem.</i> 1999 , 42, 4394	disolución usada tal cual
44	N-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida	1a	70 mg de 6-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (35a) y 0,037 cm ³ de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico	64 mg
45	rac cis/trans N-{4-[(3-{[2-((2-(morfolin-4-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil}{1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}oxi]ciclohexil}acetamida	2a	200 mg de rac cis/trans N-{4-[(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]ciclohexil}acetamida (45b) y 306 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (2b).	89 mg de una mezcla de isómeros (30/70 cis/trans)
45b	rac cis/trans N-{4-[(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]ciclohexil}acetamida	1c	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y 2,04 g de N-(4-hidroxiciclohexil)acetamida (comercial)	2,49 g de una mezcla de isómeros (30/70 cis/trans)
46	N-{6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida	1a	440mg de 6-{6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (46a) y 197 mg de cloruro de ciclopropanocarbonilo.	330 mg
46b	6-{6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina	1b	323 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo y 500 mg de 3-cloro-6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (42b)	496 mg
47	- 1-[6-{6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea	2a	250 mg de trans 4-{(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]ciclohexanol (47b) y 378 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (2b)	232 mg
47b	trans-4-{(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]ciclohexanol	1c	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y 3,07 g de 1,4-ciclohexanodiol (mezcla cis/trans).	256 mg trans (y 14 mg de cis)
48	- 6-{6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina	1b	550 mg de 6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)-3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (48b) y 455 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo	574 mg
48b	6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)-3-	1c	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-	968 mg

105

	cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina		b]piridazina (comercial) y 1,04 g de biciclo[3.1.0]hexan-3-ol	
49	- 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina	1b	500 mg de 3-cloro-N-ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (49b) y 463 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo	417 mg
49b	3-cloro-N-ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina	18c	2 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y 1,17 cm ³ de ciclobutilamina	2,14g
50	-N-(6-[[6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida	1a	530 mg de 6-[[6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (48) y 0,24 cm ³ de cloruro de ciclobutanocarbonilo	568 mg
51	- rac-6-({6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1b	550 mg de rac-3-cloro-6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (51b) y 421 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo	249 mg
51b	rac-3-cloro-6-[(trans-2-(fluorociclohexil)oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1c	650 mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y 813 mg de rac-trans-2-fluorociclohexanol (comercial)	829 mg
52	rac N-{6-[(6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	1a	195 mg de rac-6-({6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (51) y 0,085 cm ³ del cloruro de ciclopropanocarbonilo	103 mg
53	N-{6-[(6-(ciclobutilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	1a	120 mg de 3-[(2-amino-1,4-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina (49) y 0,06 cm ³ del cloruro de ciclopropanocarbonilo	87 mg
54	-N-(6-[[6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	1a	110 mg de 6-[[6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (48) y 0,051 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	112 mg
55	- rac N ² ,N ² -dietil-N-{6-[(6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]glicinamida	37a	200 mg de rac-6-({6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (51) y 735 mg de (dietilamino)acetato de sodio (comercial)	164 mg
56	- rac 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-1{6-[(6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-	37a	300 mg de 6-({6-[(trans-2-fluorociclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (51) y 1,82 g de hidrobromuro	120 mg

106

	il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		del ácido (4-etilpiperazin-1-il)acético (comercial)	
57	rac 2-{6-[(6-{[trans-2-fluorociclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)-acetamida	37a	300 mg de 6-{6-[(trans-2-fluorociclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (51) y 1,05 g de ácido morfolin-4-ilacético (comercial)	156 mg
58	N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida	37a	200 mg de 6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (35a) y 784 -4mg de ácido morfolin-4-ilacético (comercial)	96 mg
59	rac 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-1{6-[(6-{[trans-2-fluorociclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	37a	200 mg de 6-{6-[(trans-2-fluorociclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (51) y 990 mg de (4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetato de potasio (59b)	98 mg
59b	(4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetato de potasio		2,1 g de ácido bromoacético y 3 g de 4-ciclopropilpiperazina.HCl según condiciones similares a las descritas por D. T. Witiak <i>et.al.</i> ; <i>J. Med. Chem.</i> 1985,28, 1228.	2,66g
60	N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetamida	37a	150 mg de 6-{6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (35a) y 418 mg de (4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetato de potasio (59b)	143 mg
61	N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)acetamida	37a	150 mg de 6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (35a) y 391 1mg de ácido (1,1-dioxidotiormofolin-4-il)acético (comercial)	109 mg
62	N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamida	37a	200 mg de 6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (35a) y 489 mg de 1,4-oxazepanilacetato de potasio (62b)	152 mg
62b	1,4-oxazepan-4-ilacetato de potasio		2,32 g de ácido bromoacético y 2,3 g de hidrocloreuro de 1,4-oxazepan según condiciones similares a las descritas por D. T. Witiak <i>et.al.</i> ; <i>J. Med. Chem.</i> 1985,28, 1228.	2,77g
63	N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida	1a	300 mg de 6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (35a) y 200 3mg de cloruro de 3-metoxipropanoilo (comercial)	101 mg

107

64	N-(6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida	37a	200 mg de 6-([6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (35a) y 484 mg de (3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato de potasio (64b)	183 mg
64b	(3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato de potasio		1,6 g de ácido bromoacético y 1,8 g de 3,3-difluoropiperidina según condiciones similares a las descritas por D. T. Witiak <i>et.al.</i> ; <i>J. Med. Chem.</i> 1985,28, 1228.	1,16g

Las características de los productos de la tabla anterior son las siguientes:

Ej	EM	RMN
38	Tiempo de retención Tr (min) = 6 H; [M+H] ⁺ ; m/z 481; [M-H] ⁻ ; m/z 479	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,88 a 0,98 (m, 4 H); 1,16 a 1,35 (m, 2 H); 1,39 a 1,54 (m, 6 H); 1,55 a 1,69 (m, 2 H); 1,74 a 1,89 (m, 2 H); 1,93 a 2,04 (m, 1 H); 4,73 a 4,90 (m, 1 H); 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,41 (dd, J = 2,1 y 8,4 Hz, 1 H); 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,27 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,67 (s ancho, 1 H)
39	Tiempo de retención Tr (min) = 3,03; [M+H] ⁺ ; m/z 568; [M-H] ⁻ ; m/z 566	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,97 a 1,32 (m, 5 H); 1,47 a 1,68 (m, 5 H); 1,80 (m, 2 H); 2,25 a 2,37 (m, 6 H); 3,13 a 3,23 (m, 2 H); 3,37 a 3,49 (m, 1 H); 3,57 (m, 4 H); 6,71 a 6,82 (m, 1 H); 6,79 (d, J = 10,0 Hz, 1 H); 7,25 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 7,35 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,91 (d, J = 10,0 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 10,80 (m extendido, 1 H)
39b		Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,53 a 1,70 (m, 2 H); 2,28 a 2,37 (m, 6 H); 3,15 a 3,24 (m, 2 H); 3,52 a 3,63 (m, 4 H); 6,76 a 6,82 (m, 1 H); 7,48 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 10,86 (m extendido, 1 H)
40	Tiempo de retención Tr (min) = 0,73; [M+H] ⁺ ; m/z 569; [M-H] ⁻ ; m/z 567	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,15 a 1,43 (m, 5 H); 1,45 a 1,53 (m, 1 H); 1,57 a 1,66 (m, 4 H); 1,78 a 1,86 (m, 2 H); 2,27 a 2,37 (m, 6 H); 3,19 (q, J = 5,6 Hz, 2 H); 3,57 (t, J = 4,8 Hz, 4 H); 4,66 a 4,75 (m, 1 H); 6,77 (s ancho, 1 H); 7,02 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,36 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,27 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 10,81 (s ancho, 1 H)
41	Tiempo de retención Tr (min) = 2,98; [M+H] ⁺ ; m/z 527; [M-H] ⁻ ; m/z 525	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,62 (m, 1 H); 1,76 (m, 1 H); 2,04 (m, 2 H); 2,30 (m, 2 H); 2,37 a 2,45 (m, 6 H); 3,23 a 3,28 (m enmascarado, 2 H); 3,59 (t, J = 4,6 Hz, 4 H); 4,92 (qd, J = 7,1 y 7,3 Hz, 1 H); 6,77 (s ancho, 1 H); 7,05 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,42 (dd, J = 2,1 y 8,4 Hz, 1 H); 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,06 (d, J = 2,2

		Hz, 1 H); 8,28 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 10,89 (s ancho, 1 H)
42	Tiempo de retención Tr (min) = 0,75 ; [M+H] ⁺ : m/z 623 ; [M-H] ⁻ : m/z 621	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, en ppm, DMSO-d ₆) : 1,22 (m, 2H) ; 1,33 (m, 2 H); 1,75 (d, $J = 13,2$ Hz, 2 H); 1,94 (d, $J = 11,5$ Hz, 2 H); 2,19 a 2,35 (m, 1 H); 2,36 a 2,45 (m, 6 H); 3,23 a 3,28 (m enmascarado, 2 H); 3,59 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H); 4,65 (m, 1 H); 6,76 (s ancho, 1 H); 7,03 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,32 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 7,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,30 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 10,87 (s ancho, 1 H)
42b		Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,32 a 1,66 (m, 4 H); 1,99 (m, 2 H); 2,30 (m, 2 H); 2,37 a 2,45 (m, 1 H); 4,91 a 5,04 (m, 1 H); 7,09 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 8,28 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H)
43	Tiempo de retención Tr (min) = 4,56 ; [M+H] ⁺ : m/z 481 ; [M-H] ⁻ : m/z 479	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,20 (m, 2 H); 0,49 (m, 2 H); 1,06 (m, 1 H); 1,14 a 1,40 (m, 5 H); 1,42 a 1,65 (m, 3 H); 1,72 a 1,84 (m, 2 H); 2,37 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 4,60 a 4,73 (m, 1 H); 7,02 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,41 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,28 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 12,30 (s ancho, 1 H)
43b		Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): - 0,03 a 0,03 (m, 2 H); 0,27 a 0,32 (m, 2 H); 0,81 a 0,93 (m, 1 H); 2,20 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 7,48 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,63 (dd, $J = 0,5$ y 8,6 Hz, 1 H); 8,18 (dd, $J = 0,5$ y 2,0 Hz, 1 H); 12,24 (m extendido, 1 H)
44	Tiempo de retención Tr (min) = 0,97 ; [M+H] ⁺ : m/z 439 ; [M-H] ⁻ : m/z 437	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,92 a 0,98 (m, 4 H); 1,60 (m, 1 H); 1,75 (m, 1 H); 2,01 (m, 3 H); 2,27 (m, 2 H); 4,90 (quin, $J = 7,3$ Hz, 1 H); 7,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,47 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,29 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 12,67 (s ancho, 1 H)
45	Tiempo de retención Tr (min) = 0,50 ; [M+H] ⁺ : m/z 612 ; [M-H] ⁻ : m/z 610	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆) Mezcla de isómeros 70% Trans 30% Cis: 1,12 a 1,65 (m, 4 H); 1,67 a 1,85 (m, 5H); 1,87 a 1,97 (m, 2 H); 2,35 a 2,45 (m, 6 H); 3,26 (m enmascarado, 2H); 3,51 a 3,68 (m, 5 H); 4,66 (m, 0,7 H); 4,98 (m, 0,3 H); 6,77 (s ancho, 1 H); 6,98 a 7,06 (m, 1 H); 7,39 (m, 1 H); 7,56 (m, 1 H); 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 0,7 H); 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,3H); 7,95 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,7 H); 8,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,3 H); 8,28 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H); 10,88 (s ancho, 1 H)
45b		Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆) mezcla de isómeros 70% trans (diaxial) y 30% cis (CHN ax - CHO eq) con: 1,29 a 2,23 (m, 8 H); 1,78 (s, 0,9 H); 1,80 (s, 2,1 H); 3,50 a 3,72 (m, 1 H); 4,94 (tt, $J = 4,2$ y 10,3 Hz,

CO9

		0,7H); 5,14 (m, 0,3 H); 7,03 a 7,13 (m, 1 H); 7,79 a 7,90 (m, 1 H); 8,21 a 8,30 (m, 1 H);
46	Tiempo de retención Tr (min) = 1,05 ; [M+H] ⁺ ; m/z 535 ; [M-H] ⁻ ; m/z 533	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,90 a 0,98 (m, 4 H); 1,14 (m, 2 H); 1,31 (m, 2 H); 1,69 (d, J = 12,2 Hz, 2 H); 1,87 (d, J = 10,5 Hz, 2 H); 1,98 (m, 1 H); 2,24 (m, 1 H); 4,51 (m, 1 H); 7,03 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,35 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,31 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,66 (s ancho, 1 H)
46b	Tiempo de retención Tr (min) = 3,86 ; [M+H] ⁺ ; m/z 467 ; [M-H] ⁻ ; m/z 465	
47	Tiempo de retención Tr (min) = 0,51 ; [M+H] ⁺ ; m/z 571 ; [M-H] ⁻ ; m/z 569	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,24 (m, 2 H); 1,36 (m, 2 H); 1,75 (m, 2 H); 1,91 (m, 2 H); 2,35 a 2,45 (m, 6 H); 3,23 a 3,29 (m enmascarado, 2 H); 3,47 (m, 1 H); 3,59 (t, J = 4,6 Hz, 4 H); 4,57 (d, J = 4,2 Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 6,79 (s ancho, 1 H); 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,40 (dd, J = 2,1 y 8,4 Hz, 1 H); 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,27 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 10,87 (s ancho, 1 H)
47b		Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,29 a 1,43 (m, 2 H); 1,49 a 1,63 (m, 2 H); 1,82 a 1,92 (m, 2 H); 2,09 a 2,22 (m, 2 H); 3,58 (m, 1 H); 4,59 (d, J = 3,9 Hz, 1 H); 4,98 (m, 1 H); 7,07 (d, J = 10,0 Hz, 1 H); 8,26 (d, J = 10,0 Hz, 1 H)
48	Tiempo de retención Tr (min) = 3,65 ; [M+H] ⁺ ; m/z 397 ; [M-H] ⁻ ; m/z 395	Espectro de RMN de ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,38 (q, J = 4,2 Hz, 1 H); 0,49 (m, 1 H); 1,32 (m, 2 H); 1,86 (m, 2 H); 2,20 (m, 2 H); 5,25 (t, J = 6,7 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,33 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,62 (s, 2 H); 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,22 (d, J = 9,8 Hz, 1 H)
48b		Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,44 (q, J = 4,2 Hz, 1 H); 0,53 (m, 1 H); 1,33 a 1,44 (m, 2 H); 1,99 (d, J = 14,9 Hz, 2 H); 2,23 a 2,37 (m, 2 H); 5,44 (t, J = 6,7 Hz, 1 H); 7,03 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 8,24 (d, J = 9,8 Hz, 1 H)
49	Tiempo de retención Tr (min) = 0,68 ; [M+H] ⁺ ; m/z 370 ; [M-H] ⁻ ; m/z 368	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,66 a 1,78 (m, 2 H); 1,80 a 1,96 (m, 2 H); 2,16 a 2,31 (m, 2 H); 3,95 a 4,18 (m, 1 H); 6,76 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 1,8 y 8,6 Hz, 1 H); 7,72 (d ancho, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,87 a 7,95 (m, 2 H); 8,04 (m

		extendido, 2 H)
49b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ; [M+H] ⁺ ; m/z 224 ; [M-H] ⁻ ; m/z 222	
50	Tiempo de retención Tr (min) = 1,08 ; [M+H] ⁺ ; m/z 479 ; [M-H] ⁻ ; m/z 477	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,35 (q, J = 3,9 Hz, 1 H); 0,47 (m, 1 H); 1,27 (m, 2 H); 1,72 a 2,03 (m, J = 14,9 Hz, 4 H); 2,07 a 2,33 (m, 6 H); 3,35 a 3,47 (m enmascarado, 1 H); 5,21 (t, J = 6,8 Hz, 1 H); 6,98 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,45 (dd, J = 2,1 y 8,4 Hz, 1 H); 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,25 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,25 (s ancho, 1 H)
51	Tiempo de retención Tr (min) = 0,76 ; [M+H] ⁺ ; m/z 417; [M-H] ⁻ ; m/z 415	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,29 (d, J = 8,6 Hz, 3 H); 1,43 a 1,76 (m, 3 H); 1,90 a 2,18 (m, 2 H); 4,50 a 4,88 (m, 2 H); 7,07 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J = 1,7 y 8,3 Hz, 1 H); 7,61 (s, 2 H); 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,29 (d, J = 10,0 Hz, 1 H)
51b		Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,32 a 1,53 (m, 3 H); 1,56 a 1,79 (m, 3 H); 2,12 (m, 1 H); 2,30 (m, 1 H); 4,61 a 4,87 (m, 1 H); 5,01 a 5,17 (m, 1 H); 7,14 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 8,30 (d, J = 9,8 Hz, 1 H)
52	Tiempo de retención Tr (min) = 0,97 ; [M+H] ⁺ ; m/z 485 ; [M-H] ⁻ ; m/z 483	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,95 (m, 4 H); 1,07 a 1,33 (m, 3 H); 1,43 (m, 2 H); 1,62 (m, J = 15,7 Hz, 1 H); 1,85 (m, 1 H); 1,93 a 2,12 (m, 2 H); 4,46 a 4,78 (m, 2 H); 7,08 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,44 (dd, J = 2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,32 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,67 (s ancho, 1 H)
53	Tiempo de retención Tr (min) = 0,89 ; [M+H] ⁺ ; m/z 438 ; [M-H] ⁻ ; m/z 436	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,90 a 0,99 (m, 4 H); 1,61 a 1,73 (m, 2 H); 1,77 a 1,90 (m, 2 H); 1,94 a 2,04 (m, 1 H); 2,12 a 2,24 (m, 2 H); 3,95 a 4,07 (m, 1 H); 6,75 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,45 (dd, J = 1,8 y 8,4 Hz, 1 H); 7,63 a 7,72 (m, 2 H); 7,93 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 12,66 (m extendido, 1 H)
54	Tiempo de retención Tr (min) = 1,03 ; [M+H] ⁺ ; m/z 465 ; [M-H] ⁻ ; m/z 463	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,34 (q, J = 4,3 Hz, 1 H); 0,47 (m, 1 H); 0,95 (m, 4 H); 1,27 (m, 2 H); 1,72 a 1,84 (m, 2 H); 1,98 (m, 1 H); 2,12 (m, 2 H); 5,20 (t, J = 6,7 Hz, 1 H); 6,98 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,45 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,24 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,66 (s ancho, 1 H)
55	Tiempo de retención Tr (min) =	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 6 H); 1,04 a 1,33 (m, 3 H); 1,34 a 1,50

111

	0,71 ; [M+H] ⁺ ; m/z 530 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 265,5 (pico de base) [M-H] ⁻ m/z 528	(m, 2 H); 1,56 a 1,70 (m, 1 H); 1,85 (d, J = 6,1 Hz, 1 H); 1,95 a 2,10 (m, 1 H); 2,62 (q, J = 7,1 Hz, 4 H); 3,40 (s, 2 H); 4,42 a 4,76 (m, 2 H); 7,08 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,43 (dd, J = 1,8 y 8,4 Hz, 1 H); 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 8,10 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 8,32 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 10,73 a 12,94 (m muy extendido, 1H) ;
56	Tiempo de retención Tr (min) = 0,70 ; [M+H] ⁺ ; m/z 571 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 265,5 (pico de base) [M-H] ⁻ : m/z 569	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); 1,08 a 1,33 (m, 3 H); 1,35 a 1,50 (m, 2 H); 1,63 (m, 1 H); 1,84 (m, 1 H); 2,04 (m, 1 H); 2,20 a 2,58 (m parcialmente enmascarado, 10 H); 3,20 a 3,40 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 4,45 a 4,76 (m, 2 H); 7,08 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,44 (dd, J = 1,7 y 8,8 Hz, 1 H); 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 8,32 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,09 (m extendido, 1 H)
57	Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ; [M+H] ⁺ ; m/z 544 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 265,5 (pico de base) [M-H] ⁻ : m/z 542	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,10 a 1,32 (m, 3 H); 1,34 a 1,51 (m, 2 H); 1,58 a 1,68 (m, 1 H); 1,81 a 1,92 (m, 1 H); 1,96 a 2,11 (m, 1 H); 2,45 a 2,55 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 3,34 (s, 2 H); 3,56 a 3,66 (m, 4 H); 4,48 a 4,78 (m, 2 H); 7,08 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,44 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,32 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,15 (m extendido, 1 H)
58	Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ; [M+H] ⁺ ; m/z 498 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 265,5 (pico de base) [M-H] ⁻ : m/z 496	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,61 (m, 1 H); 1,74 (m, 1 H); 1,95 a 2,09 (m, 2 H); 2,20 a 2,31 (m, 2 H); 2,53 (m, 4 H); 3,33 (s, 2 H); 3,60 (m, 4 H); 4,90 (m, 1 H); 7,06 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,47 (dd, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1 H); 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,30 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,14 (m extendido, 1 H)
59	Tiempo de retención Tr (min) = 0,72 ; [M+H] ⁺ ; m/z 583 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 265,5 (pico de base) [M-H] ⁻ : m/z 581	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,26 (m, 2 H); 0,39 (m, 2 H); 1,02 a 1,33 (m, 3 H); 1,35 a 1,50 (m, 2 H); 1,61 (d, J = 3,2 Hz, 2 H); 1,79 a 1,92 (m, 1 H); 2,04 (m, 1 H); 2,45 a 2,59 (m parcialmente enmascarado, 8 H); 3,37 a 3,41 (m, 2 H); 4,46 a 4,75 (m, 2 H); 7,08 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,44 (d ancho, J = 8,7 Hz, 1 H); 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1 H); 8,10 (s ancho, 1 H); 8,32 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,12 (m extendido, 1 H)
59b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,10 ; [M+H] ⁺ ; m/z 185 ;	
60	Tiempo de retención Tr (min) = 0,71 ; [M+H] ⁺ ; m/z 537 ; [M+2H] ²⁺ :	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,20 a 0,30 (m, 2 H); 0,36 a 0,45 (m, 2 H); 1,54 a 1,66 (m, 2 H); 1,69 a 1,81 (m, 1 H); 1,96 a 2,09 (m, 2 H); 2,22 a 2,31 (m, 2 H); 2,42 a 2,60 (m parcialmente enmascarado,

	m/z 269 (pico de base) [M-H] ⁻ : m/z 535	8 H); 3,18 a 3,46 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 4,90 (m, 1 H); 7,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,47 (dd, $J = 1,9$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,13 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H); 8,29 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 11,23 a 13,22 (m muy extendido, 1 H);
61	Tiempo de retención Tr (min) = 0,86; [M+H] ⁺ : m/z 546; [M-H] ⁻ : m/z 544	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,60 (m, 1 H); 1,75 (m, 1 H); 1,96 a 2,10 (m, 2 H); 2,23 a 2,34 (m, 2 H); 3,03 a 3,19 (m, 8 H); 3,58 (s, 2 H); 4,91 (m, 1 H); 7,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,48 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,30 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 12,23 (m extendido, 1 H)
62	Tiempo de retención Tr (min) = 3,10; [M+H] ⁺ : m/z 512; [M-H] ⁻ : m/z 510	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,54 a 1,66 (m, 1 H); 1,68 a 1,78 (m, 1 H); 1,82 (quin, $J = 5,9$ Hz, 2 H); 1,95 a 2,10 (m, 2 H); 2,22 a 2,32 (m, 2 H); 2,75 a 2,85 (m, 4 H); 3,53 (s, 2 H); 3,60 a 3,65 (m, 2 H); 3,69 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H); 4,90 (m, 1 H); 7,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,47 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,30 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 12,12 (m extendido, 1 H)
62b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,13; [M+H] ⁺ : m/z 160; [M-H] ⁻ : m/z 158	
63	Tiempo de retención Tr (min) = 0,91; [M+H] ⁺ : m/z 457; [M-H] ⁻ : m/z 455	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,61 (m, 1 H); 1,74 (m, 1 H); 1,92 a 2,09 (m, 2 H); 2,22 a 2,32 (m, 2 H); 2,73 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H); 3,23 (s, 3 H); 3,65 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H); 4,90 (m, 1 H); 7,06 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H); 7,47 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,29 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H); 12,41 (m extendido, 1 H)
64	Tiempo de retención Tr (min) = 1,04; [M+H] ⁺ : m/z 532; [M-H] ⁻ : m/z 530	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,51 a 1,80 (m, 4 H); 1,82 a 1,94 (m, 2 H); 1,96 a 2,10 (m, 2 H); 2,22 a 2,31 (m, 2 H); 2,62 (m, 2 H); 2,90 (t, $J = 11,7$ Hz, 2 H); 3,50 (s, 2 H); 4,90 (m, 1 H); 7,06 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,48 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,30 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 12,19 (m extendido, 1 H)
64b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,13; [M+H] ⁺ : m/z 180; [M-H] ⁻ : m/z 178	

Ejemplo 65:

Rac-1-{6-[(6-{[3-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea, mezcla 15/85 de isómeros cis y trans (mayoritario)

a) la 1-{6-[(6-{[3-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se puede preparar de forma similar a la descrita para el ejemplo **2a**, pero con 0,240 g de una mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-{[3-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazina racémica, en disolución en 12 cm³ de etanol, después se añaden a una temperatura próxima a 20°C, 0,457 g de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (**2b**), 0,416 g de DL-ditiotreitol y una disolución de 0,061 de dihidrogenofosfato de potasio en 0,600 cm³ de agua destilada. Después de 8 horas de agitación a reflujo, el medio de reacción se concentra a sequedad a presión reducida (2,7 kPa). El residuo se recoge en 40 cm³ de diclorometano y la mezcla obtenida se lava sucesivamente con 2 veces 30 cm³ de agua destilada y 15 cm³ de una disolución saturada en cloruro de sodio, a continuación se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7kPa) para dar 0,370 g de un merengue naranja. Este merengue se purifica por cromatografía ultra-rápida sobre sílice [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (90/5/5 en volumen + 0,1% v/v de una disolución acuosa de amoníaco al 20%)]. Después de concentración de las fracciones a presión reducida, se obtienen 0,121 g de una mezcla 15/85 de la cis- y trans-1-{6-[(6-{[3-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea racémica en forma de un sólido blanco que funde a 197,6°C y cuyas características son las siguientes

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) mezcla de isómeros 85% H1ax-15% H1 eq con 0,71 (d, J = 6,3 Hz, 0,45 H); 0,81 (d, J = 6,6 Hz, 2,55 H); 0,72 a 1,80 (m, 7 H); 1,85 a 1,94 (m, 2 H); 2,36 a 2,44 (m, 6 H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,59 (m, 4H); 4,64 (m, 0,85 H); 5,07 (m, 0,15 H); 6,78 (t ancho, J = 6,1 Hz, 1 H); 7,01 (d, J = 10,0 Hz, 0,85 H); 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 0,15 H); 7,34 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 0,85 H); 7,37 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 0,15 H); 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 0,85 H); 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 0,15 H); 8,25 (d, J = 10,0 Hz, 0,15 H); 8,27 (d, J = 10,0 Hz, 0,85 H); 10,90 (m extendido, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS ES+/- : [M+H]⁺: m/z 569; [M-H]⁻: m/z 567.

b) La mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-{[3-metilciclohexil]oxi} [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina racémica se puede preparar de forma similar a la descrita en el ejemplo **1c** pero a partir de 0,628 g de una mezcla 1/1 del cis- y del trans-3-metil-ciclohexanol racémico en disolución en 6 cm³ de tetrahidrofurano en corriente de argón al que se le añaden a una temperatura próxima a 0°C 0,220 g de hidruro de sodio al 60% en aceite. El medio de reacción se mantiene a una temperatura próxima a 0°C durante 15 minutos y a continuación se añaden 0,650 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Después de mantenerla con agitación a una temperatura próxima a 20°C durante 24 horas, se añaden 10 cm³ de una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada y 20 cm³ de acetato de etilo. Después de separación de las 2 fases, la fase orgánica se lava sucesivamente con 2 veces 10 cm³ de agua destilada y 15 cm³ de una disolución saturada de cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida (2,7kPa) para dar 0,950g de una mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-{[3-metilciclohexil]oxi} [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina racémica en forma de un aceite marrón cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS ES⁺ : [M+H]⁺: m/z 267.

Ejemplo 66:

Rac-N-{6-[(6-{[3-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, mezcla 15/85 de isómeros cis y trans (mayoritario)

a) La mezcla 15/85 de los isómeros cis y trans del N-{6-[(6-{[3-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida racémicos se puede preparar de forma similar a la descrita para el ejemplo **2a**, pero a partir de 0,500 g de N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida, de 0,616 g de DL-ditiotreitol, de una disolución de 0,090 g de dihidrógenofosfato de potasio en 1 cm³ de agua destilada, de 0,355g de una mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-{[3-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina racémica (**65b**) y de 18 cm³ de etanol. Después 8 horas de agitación a reflujo y a continuación tratamiento y purificación por cromatografía ultra-rápida [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (90/5/5 en volumen)], se obtienen 0,198g de una mezcla 15/85 de los isómeros cis y trans del N-{6-[(6-{[3-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-

il)ciclopropanocarboxamida racémica en forma de un sólido blanco que funde a 216,5°C y cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) mezcla de isómeros 85% H1ax15% H1 eq con 0,70 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,45 H); 0,78 (d, $J = 6,4$ Hz, 2,55 H); 0,72 a 1,78 (m, 11 H); 1,85 (m, 2 H); 1,97 (m, 1 H); 4,62 (m, 0,85 H); 5,03 (m, 0,15 H); 7,01 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,85 H); 7,03 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,15 H); 7,39 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 0,85 H); 7,41 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 0,15 H); 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,85 H); 8,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,15 H); 8,26 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,15 H); 8,28 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,85 H); 12,67 (m ensanchado, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS ES+/-: $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 481; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 479.

b) La N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida se puede preparar de forma similar a la descrita en el ejemplo **2b** pero a partir de 14,0 g de tiocianato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 22,44 g de DL-ditiotreitol, de una disolución de 0,235 g de dihidrógenofosfato de potasio en 60 cm³ de agua destilada y de 450 cm³ de etanol. Después de 5 horas de agitación a reflujo, se vierte el medio de reacción sobre 700 cm³ de agua helada en corriente de argón. El sólido amarillo formado se filtra sobre VF3, se lava con 2 veces 70 cm³ de agua helada y a continuación se seca en estufa a presión reducida (2,7kPa) a 40°C durante 24 horas, para dar 12,74 g de N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS ES+/-: $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 251; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 249.

El tiocianato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo se puede preparar de forma similar a la descrita en el ejemplo **1a** pero a partir de 15,0 g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 7,88 cm³ de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico y de 150 cm³ de piridina. Después de agitación durante 5 horas a una temperatura cercana 20°C, se vierte el medio de reacción sobre 500 cm³ de agua helada. El sólido formado se filtra sobre un filtro VF3 y a continuación se lava con 5 veces 70 cm³ de agua helada antes de secado en estufa a presión reducida (2,7 kPa) a 40°C durante 10 horas, para dar 19 g de tiocianato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS ES+/- : $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 276 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 274.

Ejemplo 67:

1-[6-({6-[4-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea, mezcla 15/85 de isómeros cis y trans (mayoritario)

a) La mezcla 15/85 de la cis- et trans-1-[6-({6-[4-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se puede preparar de forma similar a la descrita para el ejemplo **2a**, pero a partir de 0,876 g 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (**2b**), 0,798 g de DL-ditiotreitol, de una disolución de 0,117 g de dihidrógenofosfato de potasio en 1,15 cm³ de agua destilada, de 0,460 g de una mezcla 1/1 de cis- y trans-3-cloro-6-(4-metil-ciclohexiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina y de 23 cm³ de etanol. Después de 16 horas de agitación a reflujo y a continuación tratamiento y purificación por cromatografía ultra-rápida [eluyente: diclorometano/ metanol/acetonitrilo (90/5/5 en volumen + 0,1% v/v de una disolución acuosa de amoníaco al 20%)], se obtienen 0,261 g de una mezcla 15/85 de la cis- y trans-1-[6-({6-[4-metilciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un sólido blanco que funde a 155,9°C y cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) mezcla de isómeros 85% H1ax-15% H1 eq. con: 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3 H); 0,88 a 0,93 (m, 2 H); 1,17 a 1,63 (m, 5 H); 1,76 a 1,93 (m, 2 H); 2,35 a 2,45 (m, 6 H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,59 (m, 4 H); 4,40 a 4,57 (m, 1 H); 6,78 (m ancho, 1 H); 7,00 (d, J = 9,8 Hz, 0,85 H); 7,04 (d, J = 9,8 Hz, 0,15 H); 7,31 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 0,85 H); 7,40 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 0,15 H); 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 0,85 H); 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 0,15 H); 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 0,85 H); 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 0,15 H); 8,25 (d, J = 9,8 Hz, 0,15 H); 8,27 (d, J = 9,8 Hz, 0,85 H); 10,91 (m ensanchado, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS ES+/-: [M+H]⁺: m/z 569; [M-H]⁻: m/z 567.

b) La mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-(4-metil-ciclohexiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina se puede preparar de forma similar a la descrita en el ejemplo **1c** pero a partir de 0,628 g de una mezcla 1/1 de cis- y trans-4-metilciclohexanol, de 6 cm³ de tetrahidrofurano, 0,220 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y de 0,650 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Después de mantenerlo con agitación a una temperatura cercana a 20°C durante 24 horas y tratamiento, se obtienen 0,880 g de

una mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-(4-metil-ciclohexiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina en forma de un aceite marrón que solidifica cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS ES+: $[M+H]^+$: m/z 267.

Ejemplo 68:

N-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida

La N-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida se puede preparar de una forma similar al ejemplo 5 pero a partir de 185 mg de (6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo (4) en 10 cm³ de THF y 10 cm³ de DMF con 75 mg de dihidrocloruro de 1-(azetidin-3-il)piperidina y 0,160 cm³ de trietilamina después de 66 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 155 mg de N-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida en forma de un sólido amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δppm): 1,13 a 1,67 (m, 14 H); 1,81 (m, 2 H); 2,24 (m ancho, 4 H); 2,99 a 3,20 (m ancho, 1 H); 3,70 a 4,15 (m ancho, 4 H); 4,64 a 4,74 (m, 1 H); 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 8,00 (s ancho, 1 H); 8,27 (d, J = 9,8 Hz, 1H) 11,32 (m ensanchado, 1H) ;

ESPECTRO DE MASAS (Electropulverización sobre WATERS UPLC – SQD): $[M+H]^+$: m/z 565; $[M-H]^-$: m/z 563.

Ejemplo 69:

N-[6-([6-[(4-metilciclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida, mezcla 15/85 de isómeros cis y trans (mayoritario)

a) La mezcla 85/18 de los isómeros cis y trans de la N-[6-([6-[(4-metilciclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida se puede preparar de forma similar a la descrita para el ejemplo 2a, pero a partir de 0,592 g de N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)-ciclopropanocarboxamida (66b), de 0,729 g de DL-ditiotreitol, de una disolución de 0,107 g de dihidrógenofosfato de potasio en 1,05 cm³ de agua destilada, de 0,420g de una mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-(4-metil-ciclohexiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-

b]piridazina racémica (**67b**) y de 20 cm³ de etanol. Después 16 horas de agitación a reflujo y a continuación tratamiento y purificación por cromatografía ultra-rápida [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (90/5/5 en volumen)], se obtienen 0,336g de una mezcla 15/85 de los isómeros cis y trans del N-[6-({6-[(4-metilciclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida racémica en forma de un sólido blanco que funde a 230°C y cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) mezcla de isómeros 85% H1ax-15% H1 eq. con: 0,72 a 0,99 (m, 6 H); 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 2,55 H); 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 0,45 H); 1,06 a 1,59 (m, 5 H); 1,82 (d, J = 9,0 Hz, 2 H); 1,94 a 2,04 (m, 1 H); 4,35 a 4,51 (m, 1 H); 7,00 (d, J = 9,8 Hz, 0,85 H); 7,04 (d, J = 9,8 Hz, 0,15 H); 7,35 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 0,85 H); 7,45 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 0,15 H); 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 0,85 H); 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 0,15 H); 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 0,85 H); 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 0,15 H); 8,26 (d, J = 9,8 Hz, 0,15 H); 8,28 (d, J = 9,8 Hz, 0,85 H); 12,68 (m ensanchado, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS ES+/-: [M+H]⁺: m/z 481; [M-H]⁻: m/z 479.

Ejemplo 70:

N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida

La N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida se puede preparar de una forma similar a la descrita en el ejemplo 5 pero a partir de 150 mg de (6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo (**4**), de 65 mg de mono-oxalato de 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano, 0,144 cm³ de trietilamina y de 10 cm³ de tetrahidrofurano. Después de 15 horas de agitación a una temperatura próxima a 20°C y a continuación tratamiento, se obtienen 0,056 g de N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS ES+/-: [M+H]⁺: m/z 524; [M-H]⁻: m/z 522.

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 1,15 a 1,42 (m, 5 H); 1,49 (m, 1 H); 1,61 (m, 2 H); 1,81 (m, 2 H); 4,20 (s ancho, 4 H); 4,66 (s, 4 H); 4,68 a 4,74 (m, 1 H); 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,55 (d

ancho, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,27 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 11,36 (m ensanchado, 1 H).

El monooxalato de 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano se puede preparar como ha sido descrito por Georg Wuitschik, Mark Rogers-Evans, Andreas Buckl, Maurizio Bernasconi, Moritz M_rki, Thierry Godel, Holger Fischer, Björn Wagner, Isabelle Parrilla, Franz Schuler, Josef Schneider, Andr Alker, W. Bernd Schweizer, Klaus M_ller y Erick M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 4512–4515.

Ejemplo 71:

N-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(morfolin-4-il)azetidina-1-carboxamida

La N-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(morfolin-4-il)azetidina-1-carboxamida se puede preparar de una forma similar al ejemplo 5 pero a partir de 182 mg de (6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo (4) en 10 cm³ de THF, 106 mg de dihidrocloruro de 4-(azetidin-3-il)morfolina y de 0,167 cm³ de trietilamina después de 22 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 60 mg de N-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(morfolin-4-il)azetidin-1-carboxamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δppm): 1,11 a 1,42 (m, 5 H); 1,50 (m, 1 H); 1,62 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,31 (m, 4 H); 3,09 a 3,19 (m, 1 H); 3,59 (m, 4 H); 3,85 (m, 2 H); 4,04 (m, 2 H); 4,63 a 78 (m, 1 H); 7,01 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 7,36 (dd, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,52 (d ancho, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 7,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,26 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 11,38 (m ensanchado, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS (Electropulverización WATERS ZQ): [M+H]⁺: m/z 567; [M-H]⁻: m/z 565.

Ejemplo 72:

Rac N-{6-([6-([trans-2-metilciclopentil])[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

a) La rac-N-{6-([6-([trans-2-metilciclopentil]oxi)][triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida se puede preparar de forma similar a la descrita para el ejemplo 2a, pero a partir de 0,636 g de N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)-ciclopropanocarboxamida (66b), de 0,784 g de DL-ditiotreitol, de una disolución de 0,115 g de dihidrógenofosfato de potasio en 1,27 cm³ de agua

destilada, de 0,428g de una mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-(2-metil-ciclopentiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina racémica y de 23 cm³ de etanol. Después 16 horas de agitación a reflujo y a continuación tratamiento y purificación por cromatografía ultra-rápida [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (90/5/5 en volumen)], se obtienen 0,260 g rac-N-{6-[(6-{[trans-2-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida racémica en forma de un sólido blanco que funde a 197,7°C y cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 0,89 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); 0,92 a 1,00 (m, 4 H); 1,06 a 1,21 (m, 1 H); 1,46 a 1,69 (m, 3 H); 1,78 a 2,12 (m, 4 H); 4,45 a 4,56 (m, 1 H); 7,03 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,43 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,27 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,67 (m ensanchado, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS ES+/-: [M+H]⁺: m/z 467 ; [M-H]⁻: m/z 465.

b) La mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-(2-metil-ciclopentiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina racémica se puede preparar de forma similar a la descrita en el ejemplo 1c pero a partir de 0,678 g de una mezcla 1/1 de cis- y trans-2-metilciclopentanol, de 10 cm³ de tetrahidrofurano, de 0,271 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y de 0,800 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Después de mantenerlo con agitación a una temperatura cercana a 20°C durante 24 horas y tratamiento, se obtienen 1,033 g de una mezcla 1/1 de la cis- y trans-3-cloro-6-(2-metil-ciclopentiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina racémica en forma de un aceite marrón que solidifica cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS ES+: [M+H]⁺: m/z 253.

Ejemplo 73:

Rac-1-{6-[(6-{[trans-2-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La rac-1-{6-[(6-{[trans-2-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se puede preparar de forma similar a la descrita para el ejemplo 2a, pero a partir de 0,609 g 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (**2b**), de 0,555 g de DL-ditiotreitól, de una disolución de 0,081 g de dihidrógenofosfato de potasio en 0,85 cm³ de agua destilada, de 0,303 g de una mezcla 1/1 de cis- y trans-3-cloro-6-(2-metil-

ciclopentiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina racémica (**72b**) y de 17 cm³ de etanol. Después 16 horas de agitación a reflujo y a continuación tratamiento y purificación por cromatografía ultra-rápida [eluyente: diclorometano/ metanol/acetonitrilo (90/5/5 en volumen + 0,1% v/v de una disolución acuosa de amoníaco al 20%)], se obtienen 0,223 g de rac--1-{6-[(6-{[trans-2-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un sólido amarillo pálido que funde a 203,3°C y cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 0,92 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); 1,16 (m, 1 H); 1,50 a 1,69 (m, 3 H); 1,79 a 2,12 (m, 3 H); 2,37 a 2,44 (m, 6 H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,59 (m, 4 H); 4,52 a 4,60 (m, 1 H); 6,79 (m ensanchado, 1 H); 7,03 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1 H); 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,26 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 10,90 (m ensanchado, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS ES+/-: [M+H]⁺: m/z 555; [M-H]⁻: m/z 553.

Ejemplo 74:

N-[6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida

La N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida se puede preparar de una forma similar al ejemplo 5 pero a partir de 192 mg de (6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il) carbamato de fenilo (**4**) en 5 cm³ de dimetilformamida, de 69 mg de hidrocloreuro de 3-metoxiazetidina y de 0,078 cm³ de trietilamina después de 20 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 120 mg de N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida en forma de un sólido blanco roto cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 1,14 a 1,42 (m, 5 H); 1,44 a 1,53 (m, 1 H); 1,61 (m, 2 H); 1,81 (m, 2 H); 3,21 (s, 3 H); 3,83 (m, 2 H); 4,13 a 4,30 (m, 3 H); 4,64 a 4,74 (m, 1 H); 7,02 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,54 (d ancho, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 8,27 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 11,36 (m ensanchado, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS (Electropulverización WATERS ZQ): [M+H]⁺: m/z 512; [M-H]⁻: m/z 510.

Ejemplo 75:**1-[6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-oxetan-3-ilurea**

La 1-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-oxetan-3-ilurea se puede preparar de una forma similar al ejemplo 5 pero a partir de 191 mg de (6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo (4) en 3 cm³ de dimetilformamida y de 40 mg d'oxetan-3-amina después de 20 horas de reacción a 20°C. Se obtienen así 95 mg de 1-(6-([6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-oxetan-3-ilurea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δppm): 1,12 a 1,43 (m, 5 H); 1,47 a 1,54 (m, 1 H); 1,62 (m, 2 H); 1,83 (m, 2 H); 4,47 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 4,67 a 4,76 (m, 3 H); 4,77 a 4,86 (m, 1 H); 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,35 (dd, J = 1,8 y 8,4 Hz, 1 H); 7,52 (m ancho, 2 H); 7,97 (s ancho, 1 H); 8,26 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 10,99 (m extendido, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS (ELECTROPULVERIZACIÓN SOBRE WATERS UPLC – SQD): [M+H]⁺: M/Z 498; [M-H]⁻: M/Z 496.

Ejemplo 76:**Rac-1-[6-([6-([3-metilciclopentil]oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea, mezcla 2/3 de isómeros cis y trans (mayoritario) racémicos**

a) La mezcla 2/3 de los isómeros cis- et trans- racémicos de la [3-{6-([3-metilciclopentil]oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se puede preparar de forma similar a la descrita para el ejemplo 2a, pero a partir de 0,643 g 1-(6-mercapto-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-etil)urea (2b), de 0,586 g de DL-ditiotreitol, de una disolución de 0,086 g de dihidrógenofosfato de potasio en 0,95 cm³ de agua destilada y de 0,320 g de una mezcla 1/1 de los isómeros cis- y trans- racémicos de la 3-cloro-6-(3-metilciclopentiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina en 19 cm³ de etanol. Después 16 horas de agitación a reflujo y a continuación tratamiento y purificación por cromatografía ultra-rápida [eluyente: diclorometano/ metanol/acetonitrilo (90/5/5 en volumen con 0,1% v/v de una disolución acuosa de amoníaco al 20%)], se obtienen 0,065 g de una mezcla 2/3 de los isómeros cis- y trans- racémicos de la 1-[6-([6-([3-

metilciclopentil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un sólido blanco que funde a 174,7°C y cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) mezcla de isómeros 2/3-1/3 con: 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H); 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H); 1,00 a 1,35 (m, 2 H); 1,57 a 2,16 (m, 5 H); 2,36 a 2,44 (m, 6 H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,59 (m, 4 H); 5,05 (m, 0,66 H); 5,11 (m, 0,34 H); 6,79 (m ancho, 1 H); 7,00 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,34 H); 7,02 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,66 H); 7,38 (dd desdoblado, $J = 2,0$ y 8,6 Hz, 1 H); 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H); 8,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 8,25 (d desdoblado, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 10,92 (m ensanchado, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS ES +/-: $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 555; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 553.

b) La mezcla 1/1 de los isómeros cis- y trans- racémicos de la 3-cloro-6-(3-metilciclopentiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina racémica se puede preparar de forma similar a la descrita en el ejemplo 1c pero a partir de 0,678 g de una mezcla 1/1 de de los isómeros cis- y trans-3-metilciclopentanol racémicos, de 10 cm^3 de tetrahidrofurano, de 0,271 g de hidruro de sodio al 60% en aceite y de 0,800 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Después de mantenerlo con agitación a una temperatura cercana a 20°C durante 24 horas y tratamiento, se obtienen 0,860 g de una mezcla 1/1 de los isómeros cis- y trans- racémicos de la 3-cloro-6-(3-metilciclopentiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina racémica en forma de un aceite marrón que solidifica cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS ES +/- : $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 253.

Ejemplo 77:

Rac-N-{6-[(6-{[3-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida, mezcla 2/3 de isómeros cis y trans (mayoritario) racémicos

a) La mezcla 2/3 de los isómeros cis y trans racémicos de la N-{6-[(6-{[3-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida se puede preparar de forma similar a la descrita para el ejemplo 2a, pero a partir de 0,505 g de N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)-ciclopropanocarboxamida (**66b**), de 0,622 g de DL-ditiotreitol, de una disolución de 0,091 g de dihidrógenofosfato de potasio en 1,01 cm^3 de agua destilada, de 0,340 g de una mezcla 1/1 de los isómeros cis- y trans- racémicos de la 3-cloro-6-(3-metil-

ciclopentiloxi)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina (**76b**) y de 23 cm³ de etanol. Después 16 horas de agitación a reflujo y a continuación tratamiento y purificación por cromatografía ultra-rápida [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (90/5/5 en volumen)], se obtienen 0,172g de una mezcla 2/3 de los isómeros cis y trans racémicos de la N-{6-[(6-{[3-metilciclopentil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida racémica en forma de un sólido blanco que funde a 98°C y cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE RMN DE ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) mezcla de isómeros 2/3-1/3 con: 0,84 a 0,97 (m, 7 H); 0,99 a 1,30 (m, 2 H); 1,54 a 2,14 (m, 6 H); 5,03 (m, 0,66 H); 5,10 (m, 0,34 H); 7,00 (d, J = 9,8 Hz: 0,34H); 7,02 (d, J = 9,8 Hz, 0,66 H); 7,41 (dd desdoblado, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,65 (d ancho, J = 8,6 Hz, 1 H); 8,08 (s ancho, 1 H); 8,26 (d desdoblado, J = 9,8 Hz, 1 H); 12,64 (m ensanchado, 1 H).

ESPECTRO DE MASAS ES+/- : [M+H]⁺: m/z 467; [M-H]⁻: m/z 465.

Ejemplo 78: Composición farmacéutica

Se preparan comprimidos que responden a la siguiente fórmula:

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

Ejemplo 79: Composición farmacéutica

Se preparan comprimidos que responden a la siguiente fórmula:

Producto del ejemplo 4..... 0,2 g
Excipiente para un comprimido c. s. p..... 1 g
(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Los ejemplos 1 y 4 se toman como ejemplos de preparación farmacéutica, pudiendo realizarse esta preparación si se desea con otros productos de los ejemplos de la presente solicitud.

Parte farmacológica:

Protocolos experimentales

1) Expresión y Purificación de la MET, dominio citoplásmico

Expresión en Baculovirus:

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.

Después de infectar durante 72 horas 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:

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 ».

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

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.

Después de la escisión enzimática del tag 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 durante 1 hora a temperatura ambiente después de añadir ATP 2mM, MgCl₂ 2mM y Na₃VO₄ 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 + Na₃VO₄ 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 masas (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 μ L de reacción enzimática, se incuba la MET 5nM final en presencia de la molécula de ensayo (para un intervalo de concentraciones finales de 0,17 nM a 10 μ M, 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 μ g/ml, ATP 10 μ M y MgCl₂ 5mM. Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, la reacción se para mediante una mezcla de 30 μ l para obtener una disolución final de Hepes 50mM pH 7,5, fluoruro de potasio 500mM, BSA 0,1% y EDTA 133mM en presencia de 80 ng de estreptavidina 61SAXLB Cis-Bio Int. y 18 ng de anti-fosfotirosina Mab PT66-criptato de europio por pocillo. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, la lectura se realiza a 2 longitudes de onda 620 nm y 665 nm 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 CI₅₀ inferior a 500nM y principalmente a 100nM.

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

a) Lisados celulares: Se siembran las células MKN45 en placas de 96 pocillos (recubrimiento con polilisina BD) a 20.000 células/pocillo en 200 μ l en medio RPMI + 10%SVF + 1% L-glutamina. Se deja adherir durante 24 horas en incubador.

Las células se tratan al día siguiente de la siembra con los productos a 6 concentraciones en duplicado durante 1 hora. 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 de 10mM a 30 μ M con un paso de 3 en DMSO puro-Diluciones intermedias a 1/50 en medio de cultivo y toma de 10 μ l que se añaden directamente a las células (200 μ l): intervalo final de 10.000 a 30nM.

Al término de la incubación, se elimina delicadamente el sobrenadante y se lava con 200 μ l de PBS. Después se introducen 100 μ l de tampón de lisis directamente en los

pocillos en hielo y se incuba 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 100 µl de lisados se transfieren a una placa de polipropileno de fondo en V y se realiza el análisis por ELISA enseguida o la placa se congela a -80°C.

b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281

En cada pocillo de la placa del kit, se añaden 70 µl de tampón de dilución del kit + 30 µL de lisado celular o 30 µl de tampón de lisis para los blancos. Se incuba durante 2 horas con agitación suave a temperatura ambiente.

Se lavan 4 veces los pocillos con 400 µl de tampón de lavado del kit. Se incuba con 100 µl de anticuerpos antifosfo MET durante 1 hora a temperatura ambiente.

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

Se Lavan 4 veces los pocillos con 400 µl del tampón de lavado del kit. Se ponen 100 µL de cromógeno y se incuba durante 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente.

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

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

Las células se siembran en placas Cytostar de 96 pocillos en 180 µl 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 10 µl 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.

Después de 72 horas de tratamiento, se añaden 10 µl de 14C-timidina a 10µCi/ml para obtener 0,1µCi por pocillo. La incorporación de 14C-timidina se determina con

128

un Micro-Beta (Perkin-Elmer) después de 24 horas de pulso y 96 horas de tratamiento.

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 1 microM.

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

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.

Tabla de resultados farmacológicos :

Ejemplo número	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C
1	++	++	++
2	++	++	++
3	++	++	++
4	++	+	++
5	++	++	++
6	++		++
7	++	++	++
8	++	+	++
9	++	++	++
10	++	++	++
11	++	++	++
12	++	++	++
13	++	++	++

129

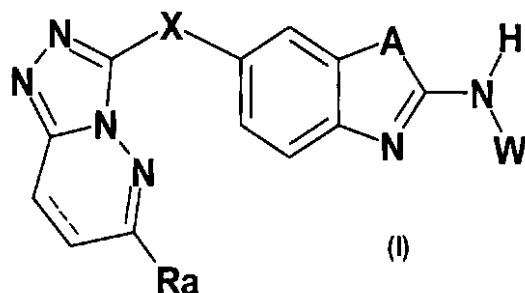
14	++	++	++
15	++	++	++
16	++	+	++
17	++	++	++
18	++	++	++
19	++	++	++
20	++	+	++
21	++	++	++
22	++		++
23	++	++	++
24	++	++	++
25	++	++	++
26	++	++	++
27	++	++	++
28	++	++	++
29	++	++	++
30	++	++	++
31	++		++
32	++	++	++
33	++	+	++
34	++	++	++
35	++	++	++
36	++	++	++
37	++	+	++
38	++	++	++
39	++	++	++
40	++	++	++
41	++	++	++
42	++	++	++
43	++	++	++
44	++	++	++
45	++		+
46	+	++	++

47	++		++
48	++	+	++
49	++	++	++
50	++	++	++
51	++	++	++
52	++	++	++
53	++	++	++
54	++	++	++
55	++	++	++
56	++	++	++
57	++	++	++
58	++	++	++
59	++	++	++
60	++	++	++
61	++	+	++
62	++	++	++
63	++	++	++
64	++	++	++
65	++	++	++
66	++	++	++
67	++	++	++
68	++	+	++
69	++	++	++
70	++	+	++
71	+	+	++
72	++	++	++
73	++	++	++
74	++	+	++
75	++	++	++
76	++	++	++
77	++	++	++

101

REIVINDICACIONES

1.- Productos de fórmula (I):



en la que:

— representa un enlace sencillo o doble;

Ra representa un radical -O-cicloalquilo o un radical -NH-cicloalquilo, ambos opcionalmente sustituidos;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un radical cicloalquilo, NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos;
- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido 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, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₃R₄, fenilo opcionalmente sustituido o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar el S

opcional eventualmente en forma de SO o de SO₂; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

representando R₃ y R₄, idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NHA_{lq}, N(A_{lq})₂ o fenilo opcionalmente sustituido; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar el S opcional eventualmente en forma de SO o de SO₂; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, -O-CO-R₅, -COOH, -COOR₅, -CONH₂, -CONHR₅, NH₂, NHR₅, NR₅R₅', -NH-CO-R₅, y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, CO-fenilo, heteroarilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHA_{lq} y N(A_{lq})₂;

estando además todos los radicales definidos anteriormente, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituidos con un radical Si(A_{lq})₃;

pudiendo estar todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo definidos anteriormente opcionalmente sustituidos en uno de los carbonos del ciclo con un radical espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo u opcionalmente en dos de los átomos de carbono del ciclo con un radical cicloalquilo o heterocicloalquilo condensado;

(33)

R5 y R5', idénticos o diferentes, representan un radical alquilo o cicloalquilo que comprende como máximo 6 átomos de carbono;

Alq representa un radical alquilo que comprende como máximo 4 átomos de carbono;

entendiéndose que W no representa H cuando H representa S, X representa S, Ra representa el radical O-ciclohexilo o el radical NH-ciclohexilo no sustituidos y --- representa un doble enlace;

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 han definido en la reivindicación 1 en la que:

--- representa un enlace sencillo o doble;

Ra representa un radical -O-cicloalquilo, o un radical -NH-cicloalquilo, opcionalmente sustituidos;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un radical cicloalquilo, NR₃R₄, alcoxi, hidroxí, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos;
- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR₃R₄, alcoxi, hidroxí o con heterocicloalquilo; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido 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, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con

uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR_3R_4 , fenilo opcionalmente sustituido o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar el S opcional eventualmente en forma de SO o de SO_2 , estando este radical, incluyendo el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

representando R_3 y R_4 , idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH_2 , $\text{NHA}lq$, $\text{N}(\text{Al}q)_2$ o fenilo opcionalmente sustituido; o bien R_3 y R_4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, pudiendo estar el S opcional eventualmente en forma de SO o SO_2 , estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

estando todos los radicales definidos anteriormente, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y 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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_5$, NH_2 , $\text{NHA}lq$, $\text{N}(\text{Al}q)_2$ y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH_2 -heterocicloalquilo, fenilo, CH_2 -fenilo, CO-fenilo heteroarilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , $\text{NHA}lq$ y $\text{N}(\text{Al}q)_2$;

R_5 representa un radical alquilo o cicloalquilo que comprende como máximo 6 átomos de carbono;

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).

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

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un radical cicloalquilo, NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo, fenilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos;
- un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR₃R₄, alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo; un radical O-fenilo o un radical O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido 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, un radical heterocicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR₃R₄; o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;
- siendo NR₃R₄ tal que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o un radical heterocicloalquilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alcoxi, heterocicloalquilo o NH₂, NHA_{lq} o N(A_{lq})₂; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

estando todos los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo 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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH₂, NHA_{lq}, N(A_{lq})₂ y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo y heteroarilo, tales que en estos últimos radicales, los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHA_{lq} y N(A_{lq})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).

4.- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las otras reivindicaciones, en la que --- , Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las otras reivindicaciones y:

A representa NH o S;

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo, opcionalmente sustituidos con un radical NR₃R₄, o alcoxi;
- un radical O-fenilo u O-(CH₂)_n-fenilo con el fenilo opcionalmente sustituido 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 átomo de hidrógeno, un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical heterocíclico o NR₃R₄, o bien R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O,

137

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

siendo 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 comprende opcionalmente otro u otros heteroátomos elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

estando todos los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo 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, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH₂, NHA_{lq}, N(A_{lq})₂ y los radicales alquilo y fenilo, estando estos últimos ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHA_{lq} y N(A_{lq})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).

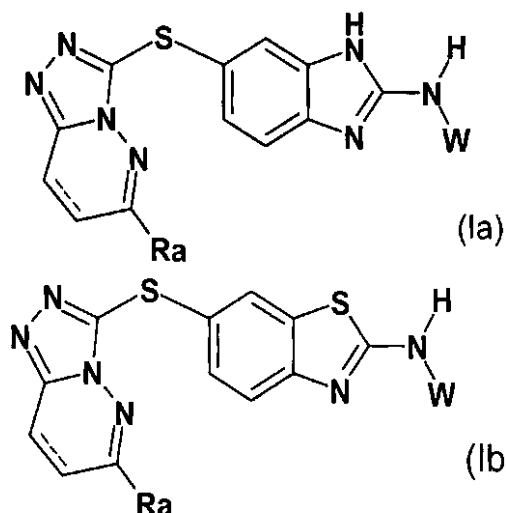
5.- Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las otras reivindicaciones en la que A representa NH, eligiéndose los sustituyentes $\overline{\text{---}}$, Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las otras reivindicaciones, estando 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).

6.- Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las otras reivindicaciones en la que A representa S, eligiéndose los sustituyentes $\overline{\text{---}}$, Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las otras reivindicaciones, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como

138

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

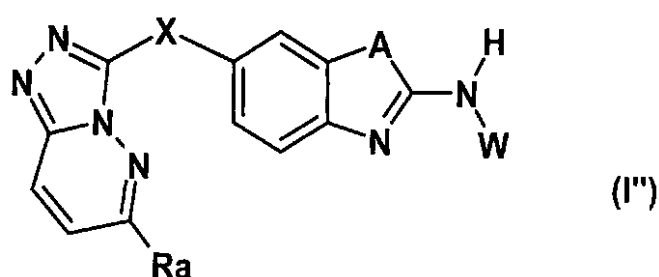
7.- Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las otras reivindicaciones que responden a la fórmula (Ia) o (Ib):



en las que --- , Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las otras 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).

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

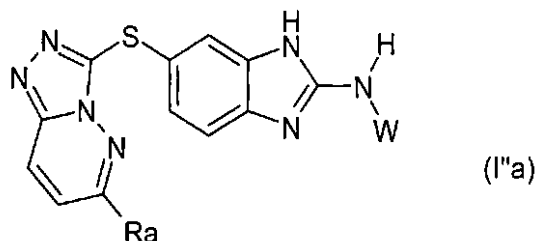


en la que los sustituyentes Ra, X, A y W tienen los significados indicados en una cualquiera de las otras reivindicaciones,

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).

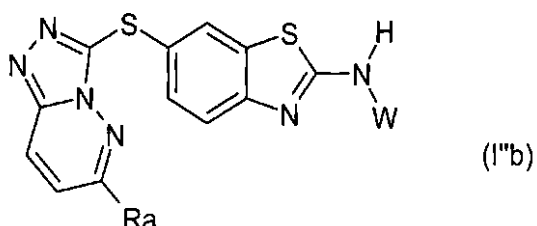
9.- Productos de fórmula (Ia) tales como se definen en una cualquiera de las otras reivindicaciones en la que --- representa un enlace doble, que responden a los productos de fórmula (I'a):



en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las otras 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).

10.- Productos de fórmula (Ib) tales como se definen en una cualquiera de las otras reivindicaciones en la que --- representa un enlace doble, 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 otras 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).

11.- Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que:

--- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un radical -O-cicloalquilo, o un radical -NH-cicloalquilo; opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo, alcoxi o -O-CO-R5;

X representa S;

A representa S,

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

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo, opcionalmente sustituido con un radical NR3R4, o alcoxi;
- un radical O-fenilo;
- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical heterocicloalquilo;

siendo NR3R4 tal que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R5 representa un radical alquilo o cicloalquilo que comprende como máximo 6 átomos de carbono;

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).

12.- Productos de fórmula (I) tal como se definen en una cualquiera de las otras reivindicaciones, que responden a las siguientes fórmulas :

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

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

1-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

1-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

N-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-[6-({6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-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]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de fenilo

1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dimetilglicinamida

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilbutanamida

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

6-{{6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

N-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{6-[(6-(ciclopentiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

6-{{6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

N-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

ciclopropanocarboxilato de trans-4-{{3-{{2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}amino)ciclohexilo

N-{6-{{6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclopropil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-amina

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

N-{6-{{6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il}-3-metoxipropanamida

N-{6-[(6-(ciclopropilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dimetilglicinamida

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-6-amina

(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de etilo

2-cloro-N-(6-{{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

N-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²-ciclopropilglicinamida

(43)

6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

N-(6-{[6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida

N-{6-[(6-(ciclobutiloxi))[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-N²,N²-dietilglicinamida

N-{6-[(6-(cicloheptiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

1-{6-[(6-(ciclohexilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[3-(morfolin-4-il)propil]urea

1-{6-[(6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[3-(morfolin-4-il)propil]urea

1-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea

N-(6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-ciclopropilacetamida

N-{6-[(6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{4-[(3-{[2-([2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}sulfanil])[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]ciclohexil}acetamida

N-{6-[(6-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

1-[6-({6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

6-{[6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclobutil[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-6-amina

N-(6-{{6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida

rac 6-{{6-{{(trans-2-fluorociclohexil)oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina

rac N-{{6-{{(6-{{(trans-2-fluorociclohexil)oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-{{6-{{(6-(ciclobutilamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

N-(6-{{6-(biciclo[3.1.0]hex-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

rac N²,N²-dietil-N-{{6-{{(6-{{(trans-2-fluorociclohexil)oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}glicinamida

rac 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-1{{6-{{(6-{{(trans-2-fluorociclohexil)oxi}[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

rac 2-{{6-{{(6-{{(trans-2-fluorociclohexil)oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il} sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}-2-(morfolin-4-il)-acetamida

N-(6-{{6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida

rac 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-1{{6-{{(6-{{(trans-2-fluorociclohexil)oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida

N-(6-{{6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)acetamida

N-(6-{{6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)acetamida

N-(6-{{6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamida

N-(6-{{6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxipropanamida

N-(6-{{6-(ciclobutiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamida

45

rac cis/trans {6-[(6-{3-metilciclohexil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

rac cis/trans N-{6-[(6-{3-metilciclohexil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

rac-cis/trans-1-[6-[(6-{4-metilciclohexil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-(6-{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piperidin-1-il)azetidina-1-carboxamida

rac cis/trans N-[6-[(6-{4-metilciclohexil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

N-(6-{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida

N-(6-{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(morfolin-4-il)azetidina-1-carboxamida

rac N-{6-[(6-{trans-2-metilciclopentil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

rac 1-{6-[(6-{trans-2-metilciclopentil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

N-[6-{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida

1-[6-{6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-oxetan-3-ilurea

rac cis/trans {6-[(6-{3-metilciclopentil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

rac cis/trans N-{6-[(6-{3-metilciclopentil}oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

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).

46

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

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

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

16.- Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

17.- Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 12, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

18.- Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno al menos de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto o un profármaco de este producto y un soporte farmacéuticamente aceptable.

19.- Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o de sales farmacéuticamente aceptables de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de la proteína cinasa MET y de sus formas mutantes.

20.- Utilización tal como se ha definido en la reivindicación 19 en la que la proteína cinasa está en un cultivo celular.

21.- Utilización tal como se ha definido en la reivindicación 19 ó 20 en la que la proteína cinasa está en un mamífero.

22.- Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida entre el 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.

23.- Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres.

24.- Utilización según la reivindicación 23 destinada al tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

25.- Utilización según la reivindicación 23 ó 24 destinada al tratamiento de tumores malignos resistentes a los agentes citotóxicos.

26.- Utilización según una o varias de las reivindicaciones 23 a 24 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 vesícula, 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.

27.- Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

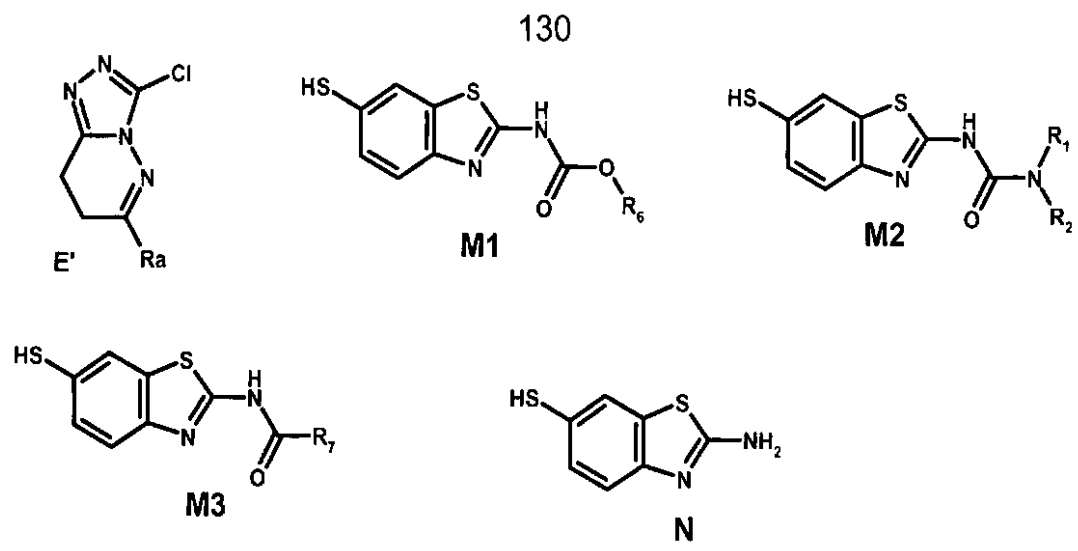
28.- Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres solos o en asociación.

29.- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como inhibidores de las cinasas.

30.- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como inhibidores de la MET.

31.- Como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas E', M1, M2, M3 y N:

148



en las que R6 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con un grupo NR3R4 (un radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$), alcoxi, hidroxí, heterocicloalquilo, fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido y n representa un número entero de 1 a 4, tal que OR6 representa los valores correspondientes de R tal como se han definido anteriormente; R7 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxí, o un radical fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos como se ha indicado en la reivindicación 1; y Ra, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

MA

Resumen:

La invención se refiere a los productos nuevos de fórmula (I) en la que --- representa un enlace sencillo o doble; Ra representa -O-cicloalquilo o -NH-cicloalquilo; X representa S, SO o SO₂; A representa NH o S; W representa H, alquilo o COR representando R cicloalquilo; alquilo; alcoxi; O-fenilo; -O-(CH₂)_n-fenilo con n = 1 a 4; o NR₁R₂ donde R₁ representa H o Alq y R₂ representa H, cicloalquilo, heterocicloalquilo o alquilo; o bien R₁ y R₂ forman con N un ciclo que contiene opcionalmente O, S, N y/o NH; estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos; estando estos productos en todas las formas isómeras y las sales, como medicamentos principalmente como inhibidores de la MET.

150

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050177

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	1-31
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	1-31
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	1-31
	----- -/-	

☒ 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 doubt 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

28 April 2010

Date of mailing of the international search report

06/05/2010

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

151

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050177

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 -----	1-31
A	WO 2007/138472 A (PFIZER PROD INC [US]; CHENG HENGMIAD [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; HOF) 6 December 2007 (2007-12-06) claim 1 -----	1-31
X,P	WO 2009/056692 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALBERT EVA [FR]; BACQUE ERIC [FR]; NEMECEK CONCEP) 7 May 2009 (2009-05-07) claim 1 -----	1-31
X	ANONYMOUS: "CHEMICAL BOOK :2-amino-6-benzothiazolethiol" INTERNET CITATION, [Online] 1 January 2007 (2007-01-01), page 1, XP002523730 Retrieved from the Internet: URL: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB81296260.htm [retrieved on 2009-04-15] the whole document -----	31

152

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050177

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 EP 2178881 A2 PA 8792501 A1 PE 09002009 A1 UY 31277 A1	07-05-2009 07-05-2009 28-04-2010 23-04-2009 06-08-2009 31-03-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2010/050177

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	1-31
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	1-31
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	1-31
-/--		

☒ 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 (laquelle 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

28 avril 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/05/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentleer 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Samsam Bakhtiary, M

154

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2010/050177

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	1-31
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	1-31
X,P	WO 2009/056692 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALBERT EVA [FR]; BACQUE ERIC [FR]; NEMECEK CONCEP) 7 mai 2009 (2009-05-07) revendication 1	1-31
X	ANONYMOUS: "CHEMICAL BOOK :2-amino-6-benzothiazolethiol" INTERNET CITATION, [Online] 1 janvier 2007 (2007-01-01), page 1, XP002523730 Extrait de l'Internet: URL: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB81296260.htm [extrait le 2009-04-15] le document en entier	31

155

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050177

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
		EP 2178881 A2	28-04-2010
		PA 8792501 A1	23-04-2009
		PE 09002009 A1	06-08-2009
		UY 31277 A1	31-03-2009

136

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050177

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)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/005	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2010/050177	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

157

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050177

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)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/005	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2010/050177	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 DAMOUR, Dominique 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 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 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
--	--

158

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050177

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 FR2009/005	
Demande internationale n° PCT/FR2010/050177	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 RONAN, Baptiste 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 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 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
--	--



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

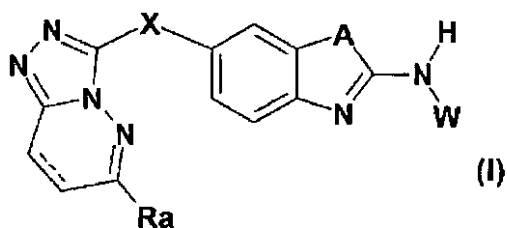
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	C07D 277/082
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	SANOFI
(30) Prioridad	(31) Prioridad 09/00510	(32) Fecha 06/02/2009	(33) País FR
		(72) Inventor(es)	ERIC BACQUE 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/FR2010/050177		
(87)	Publicación internacional		
	Fecha:		12/08/2010
	N° publicación:		WO 2010/089506 A1
(54) Título: DERIVADOS DE 6-(6-O-CICLOALQUIL O DE 6-NH-CICLOALQUIL-TRIAZOLOPIRIDAZINA-SULFANIL) BENZOTIAZOLES Y BENCIMIDAZOLES: PREPARACIÓN, APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS Y UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA MET			

Resumen:

La invención se refiere a los productos nuevos de fórmula (I)

en la que --- representa un enlace sencillo o doble; Ra representa -O-cicloalquilo o -NH-cicloalquilo; X representa S, SO o SO₂; A representa NH o S; W representa H, alquilo o COR representando R cicloalquilo; alquilo; alcoxi; O-fenilo; -O-(CH₂)_n-fenilo con n = 1 a 4; o NR₁R₂ donde R₁ representa H o Alq y R₂ representa H, cicloalquilo, heterocicloalquilo o alquilo; o bien R₁ y R₂ forman con N un ciclo que contiene opcionalmente O, S, N y/o NH; estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos; estando estos productos en todas las formas isómeras y las sales, como medicamentos principalmente como inhibidores de la MET.



SOBRE DE ARTE

160

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

161



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0071484

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	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099121- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:42:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 164

0020:00751-841-015-9.

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 - 16:38:27

(62)



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0071485

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	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00
=====				

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099121- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:42:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 164

COLO: 007511-841-015-9

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 - 16:38:27

103

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073929
		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. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENION	485.000.00	485.000.00
			\$485.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-099121- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:42:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 164

0020: 00751-841-015-9.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

104

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073943

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. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1622 TASA ANUAL C.RECARGO A#OS 9 a 12 PARA MANTENIMINETO DE	600.000.00	600.000.00
				\$600.000.00

SON: **SEISCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099121- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:42:29

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 164

COLO: 00751-841-015-9

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 - 07:44:04



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO ☐

Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ 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 ☐