



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099127- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:45:40
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 150

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADOS DE 6-(6-O-SUSTITUIDO-TRIAZOLOPIRIDAZINA-
SULFANIL) BENZOTIAZOLES Y BENCIMIDAZOLES: PREPARACION,
APLICACION COMO MEDICAMENTOS Y UTILIZACION COMO INHIBIDORES
DE MET

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
SANOFI

DOMICILIO _____
PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099127- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:45:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYH Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

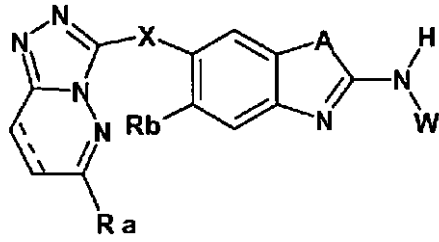
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2	Nombre: SANOFI sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3	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 <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	INVENTOR (ES) (72) 1. Conception NEMECECK c/o Sanofi Aventis, Patent Department, 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia 3. Sylvie WENTZLER c/o Sanofi Aventis, Patent Department, 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia 5. Dominique DAMOUR c/o Sanofi Aventis, Patent Department, 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia 2. Antonio UGOLINI c/o Sanofi Aventis, Patent Department, 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia 4. Eric BACQUE c/o Sanofi Aventis, Patent Department, 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2010/050178</u> Fecha: <u>04 de febrero de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/089507 A1</u> Fecha: <u>12 de agosto de 2010</u>		
6	Título (54) <u>DERIVADOS DE 6-(6-O-SUSTITUIDO-TRIAZOLOPIRIDAZINA-SULFANIL)BENZOTIAZOLES</u> <u>Y BENCIMIDAZOLES : PREPARACIÓN, APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS Y</u> <u>UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE MET</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 277/082</u>		

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>0900512</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>11-73145</u> Fecha: <u>29 de julio de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-73161</u> Fecha: <u>29 de julio de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-73168</u> Fecha: <u>29 de julio de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-73973</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 Conceptio Nemecek, Antonio Ugolini y Sylvie Wentzler al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/089507 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



(I)

(II)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZFIRMA: LuZ Clemencia Soler Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/089507 A1

Descripción:

Páginas en español 90

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 Eric BACQUE y Dominique DAMOUR.

4. ☒ Extracto de publicación.

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY



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

751

SANOFI

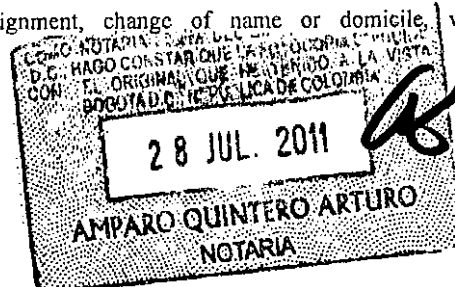
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

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

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

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

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

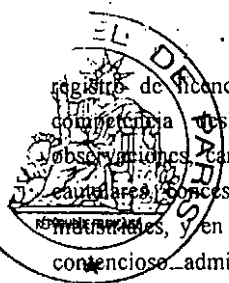


COU
D'APP
2011

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

28 JUL. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos 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

[Signature]

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

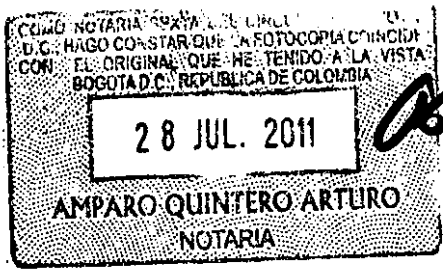
SANOFI
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

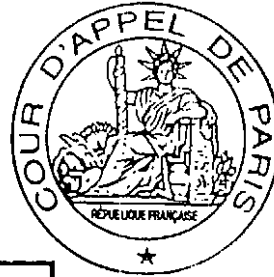
Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de *Mme 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

[Signature]





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

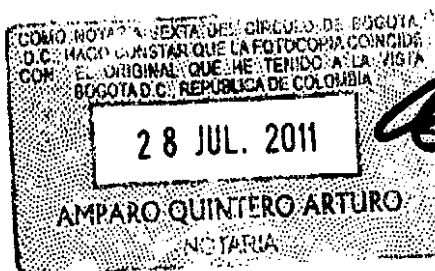
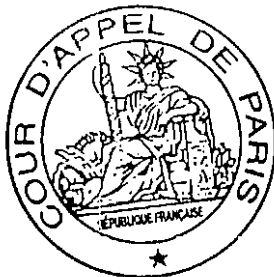
6. le **24 JUIN 2011**

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

8. sous n° 45089

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"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

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

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

NOTARY'S CERTIFICATE

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

HEREBY CERTIFY THAT:

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

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

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

Done in PARIS,
On June 24, 2011



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

CERTIFICADO NOTARIAL

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

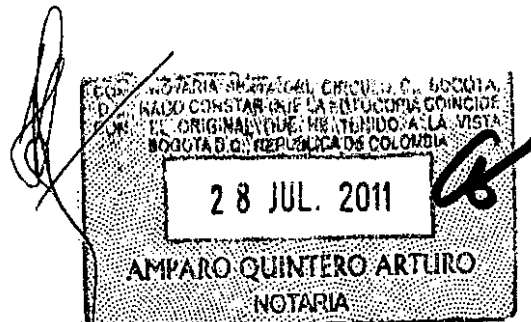
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

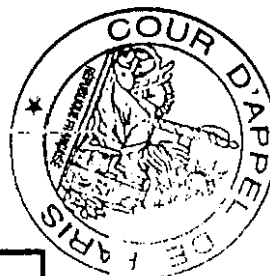
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

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 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

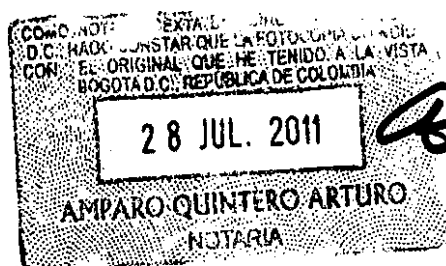
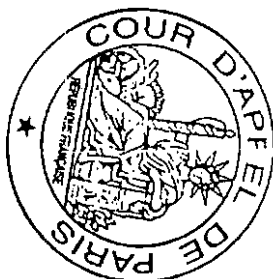
6. le 24 JUIN 2011

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

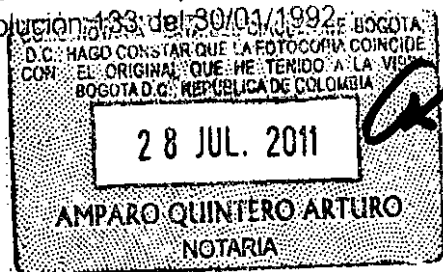
Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

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, 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 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 Insigares Melo
Jeannette Insigares Melo
Traductora e intérprete oficial

Resolución 133 de 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

COLOMBIA, NOTARIA, CERTIFICA DEL ORIGINAL
QUE HECHO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CON-
Tiene EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

28 JUL. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

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

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

CERTIFICADO NOTARIAL

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

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

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

Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

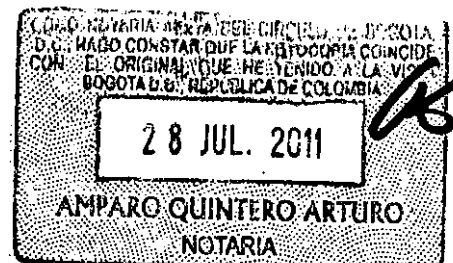
Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS París No. D 323 377 390

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

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

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



11

CERTIFICADO

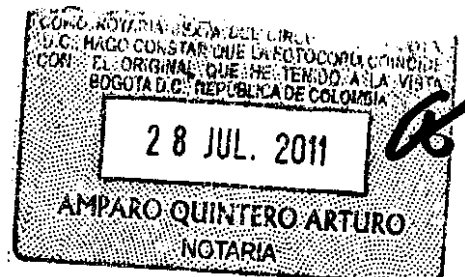
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(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 DESEMPLEO
AS FUNDACIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

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

BOGOTA
D.C. HAY
CON
BOGOTA D.C. HAY
A 28 JUL 2011
AMPARO 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.FR2009/006, and entitled

6-(6-NH-SUBSTITUTED TRIAZOLOPYRIDAZINE SULPHANYL) BENZOTHAZOLE AND 6-(6-NH-SUBSTITUTED TRIAZOLOPYRIDAZINE SULPHANYL) BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES: PREPARATION, USE AS MEDICAMENTS AND USE AS MET INHIBITORS

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

FR Priority Application Filing Date: February 6, 2009
FR Priority Application No.: 0900512

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

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

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

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

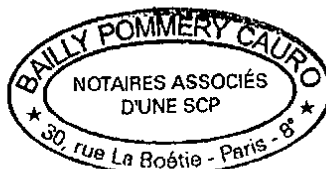
Signed at Villiers sur seine, France on this 11th day of March, 2010.
(City, State and Nation)

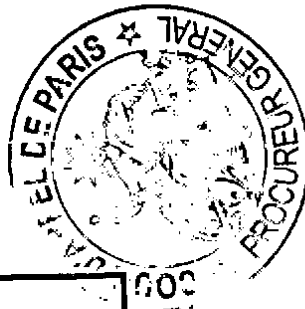
Signature: [Signature]
Inventor's Name: NEMECEK Conception
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

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

Witnessed by:

Fabrice BERGNE





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... *M^r BAILLY*

3. agissant en qualité de... **Notaire**

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

Attesté

5. à Paris

6. le... **07 JUIN 2011**

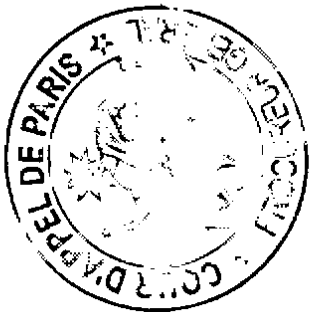
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous le n° *40264*

9. Sceau :

10. Signature : **Jean MARTIN**

"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, FRANCE on this 25th day of FEBRUARY, 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, FRANCE

Witnessed by:

MALLERON JEAN-LUC

[Signature]

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

Signature: [Signature]

Inventor's Name: WENTZLER Sylvie

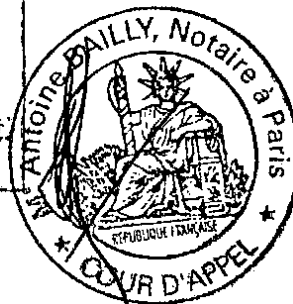
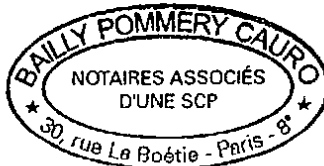
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

MELON MANGUER Dominique

[Signature]

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Antonio UGOLINI
et Madame Conception NEMECSEK,
Sylvie 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

Société Anonyme au capital de 2 621 995 570 €
Siège social : 174 avenue de France – 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

ASSEMBLEE GENERALE MIXTE

DU 6 MAI 2011

EXTRAIT DU PROCES VERBAL

Résolutions relevant de la compétence de l'assemblée générale extraordinaire

VINGT-SIXIEME RESOLUTION

Changement de dénomination sociale et modification corrélative des statuts

L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration décide de modifier la dénomination de la Société en Sanofi à compter de ce jour et de modifier en conséquence l'article 2 des statuts ainsi qu'il suit :

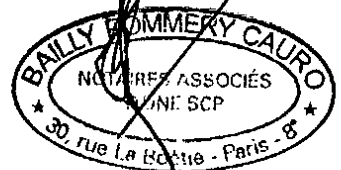
« Article 2 - Dénomination

La société a pour dénomination sociale : Sanofi. »

Cette résolution est adoptée :

970 406 003 voix pour
1 407 729 voix contre ou abstentions.

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



VINGT-SEPTIEME RESOLUTION

Pouvoirs pour les formalités

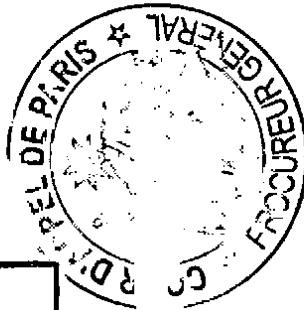
L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, confère tous pouvoirs au porteur d'un original, d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal de ses délibérations, pour effectuer tous dépôts (y compris tout dépôt au greffe compétent) et formalités requis par la loi.

Cette résolution est adoptée :

970 704 471 voix pour
1 109 261 voix contre ou abstentions.

.....Pour copie certifiée conforme

M. Felitti



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. *M. BAILEY*

3. agissant en qualité de. *Notaire*

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

Attesté

5. à Paris

6. le. *07 JUIN 2011*

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

8. série n° *40265*

9. Sceau : *[Signature]* 10. Signature : *[Signature]*

"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"



15

SANOFI-AVENTIS

Limited company with capital of € 2 621 995 570
Registered office: 174 avenue de France – 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

COMBINED GENERAL MEETING

OF 6 MAY 2011

EXTRACT FROM THE MINUTES

.....
Resolutions falling within the remit of the extraordinary general meeting
.....

TWENTY-SIXTH RESOLUTION

Change in company name and corresponding amendment of the articles of association

The general meeting, acting under the conditions of quorum and majority required for extraordinary meetings, being aware of the report by the board of directors, decided to change the name of the company to Sanofi with immediate effect and to consequently amend Article 2 of the articles of association as follows:

"Article 2 – Name

The name of the company is: Sanofi."

This resolution was adopted by:

970 406 003 votes in favour

1 407 729 votes against or abstentions.

TWENTY-SEVENTH RESOLUTION

Powers for formalities

The general meeting, acting under the conditions of quorum and majority required for extraordinary meetings, conferred all powers on the bearer of an original or of a copy of or of an extract from the minutes of its deliberations, in order to carry out all filings (including any filing at the relevant registry) and formalities required by law.

This resolution was adopted by:

970 704 471 votes in favour

1 109 261 votes against or abstentions.

..... **Certified true copy**

[signed]

M. Felitti

16

sanofi-aventis Ref No. FR2009/006

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. FR2009/006, y titulares.

6(6-NH-TRIAZOLAPIRIDAZINE-SULFANIL SUBSTITUIDOS) BENZOTIAZOLES Y 6-(6-NH-TRIAZOLAPIRIDAZINE-SULFANIL SUBSTITUIDOS) DERIVADOS DE BENZIMIDAZOLE: PREPARACIÓN, USO COMO MEDICAMENTO Y USO 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:
No. de solicitud de Prioridad FR:

Febrero 6 de 2009
0900512

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

19

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

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

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

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

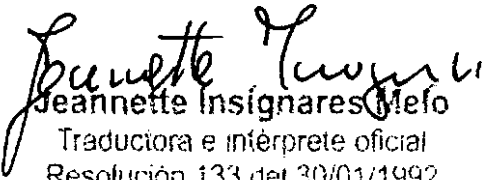
Testigo:
Fabrice VERGNE (Firma ilegible)

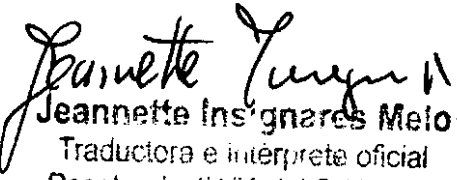
Firmado en Vitry sur Seine, Francia el 25 de febrero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

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

Testigo:
MALLERON Jean-Luc (Firma ilegible)

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


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


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

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

Testigos:

MELON MANGUER Dominique

Firma ilegible

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 Antonio UGOLINI y de las Señoras Conception nemecek y Sylvie WENTZLER colocadas en este documento.

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: **07 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**


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

- 8. No: 40264
- 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. 904/2011 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 29 de 2011.

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

RECIBIDO
RECEIVED
PT. TEXT
085579
Jeannette Insignares
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 AGO - 3 4 10 01
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

SANOFI-AVENTIS

Sociedad Anónima de capital de 2.621.995.570 €

Sede social: 174 avenue de France – 75013 PARÍS

395 030 844 R.C.S. PARÍS

ASAMBLEA GENERAL MIXTA

DEL 6 D EMAYO DE 2011

EXTRACTO DEL ACTA

Resoluciones que provienen de la competencia de la asamblea general extraordinaria

RESOLUCIÓN VEINTISÉIS

Cambio de denominación social y modificación correlativa de los estatutos

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, con conocimiento del informe del consejo administrativo, decide modificar la denominación social de la Sociedad en Sanofi a partir de ese día y modificar en consecuencia el artículo 2 de los estatutos como sigue:

“Artículo 2 – Denominación

La sociedad tiene por denominación social: Sanofi”

Esta resolución es adoptada:

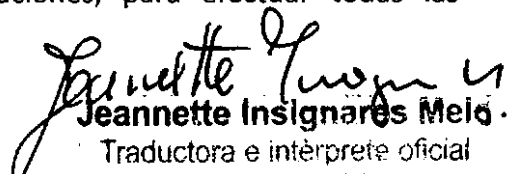
970.406.003 votos en pro

1.407.729 votos en contra o abstención

RESOLUCIÓN VENTISIETE:

Poderes para las formalidades

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, confiere todos los poderes al portador de un original, de una copia o extracto del acta de sus deliberaciones, para efectuar todas las


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

21

presentaciones (incluidas cualquier presentación ante el secretario competente) y formalidades requeridas por la ley.

Esta resolución es adoptada:

970.704.471 votos en pro
1.109.261 votos en contra o abstención

..... Autenticación de la copia
(Firma ilegible)
M. Felitti

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 – Paris 8


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

22

SANOFI-AVENTIS

Sociedad Anónima de capital de 2.621.995.570 €
Sede social: 174 avenue de France – 75013 PARÍS
395 030 844 R.C.S. PARÍS

ASAMBLEA GENERAL MIXTA

DEL 6 D EMAYO DE 2011

EXTRACTO DEL ACTA

.....
Resoluciones que provienen de la competencia de la asamblea general extraordinaria
.....

RESOLUCIÓN VEINTISÉIS

Cambio de denominación social y modificación correlativa de los estatutos

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, con conocimiento del informe del consejo administrativo, decide modificar la denominación social de la Sociedad en Sanofi a partir de ese día y modificar en consecuencia el artículo 2 de los estatutos como sigue:

"Artículo 2 – Denominación

La sociedad tiene por denominación social: Sanofi"

Esta resolución es adoptada:

970.406.003 votos en pro

1.407.729 votos en contra o abstención

RESOLUCIÓN VENTISIETE:

Poderes para las formalidades

La asamblea general, estatuyendo en las condiciones de quórum y de mayoría requeridas para las asambleas extraordinarias, confiere todos los poderes al portador de un original, de una copia o extracto del acta de sus deliberaciones, para efectuar todas las presentaciones (incluidas cualquier presentación ante el secretario competente) y formalidades requeridas por la ley.


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

23

Esta resolución es adoptada:

970.704.471 votos en pro
1.109.261 votos en contra o abstención

..... Autenticación de la copia

(Firmado)

M. Felitti

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**

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 AGO -3 A.M. 01
DEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **07 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **40265**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
085519
Jeannette Insignares
BOGOTÁ D.C.

(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. 905/2011 de un documento expedido en francés e inglés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés e inglés-español, español-inglés según Resolución 5451 de 1982 y 133 de 1992 respectivamente, del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 29 de 2011.


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

24

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/089507 A1

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

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)

sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050178

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

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

(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.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0900512 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

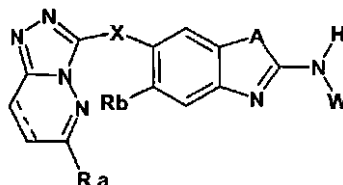
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
NEMECECK, Conception [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). UGOLINI, Antonio [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). WENTZLER, Sylvie [FR/FR]; c/o

(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,

[Suite sur la page suivante]

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

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



(I)

(II)

(57) Abstract : The invention relates to novel products of the formula (I) where: (II) is a single double bond; Ra is -O-Z-Rc with Z being a single bond or optionally substituted alkylene and Rc being optionally substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl; Rb is H or F; if Rb is H, then Rc is not cycloalkyl when Z is a single bond, and Rc is not heterocycloalkyl when Z is alkylene; X is S, SO or SO₂, A is NH or S; W is H, alkyl, cycloalkyl or COR with R being cycloalkyl; alkyl; alkoxy; O- phenyl; -O-(CH₂)_n-phenyl with n = 1 to 4; or NR₁ R₂ with R₁ is H or alk and R₂ is H, cycloalkyl or alkyl; or R₁, R₂ form a cycle with N optionally containing O, S, N and/or NH; wherein all of these radicals are optionally substituted, and said products are in any isomer or salt form and can be used as drugs, in particular as MET inhibitors.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



WO 2010/089507 A1

25

WO 2010/089507 A1



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))

L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I): (I) dans laquelle (II) représente une liaison simple ou double; Ra représente -O-Z-Rc avec Z simple liaison ou alkylène éventuellement substitué et Rc représente cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués; Rb représente H ou F; avec si Rb est H, alors Rc n'est pas cycloalkyle quand Z est simple liaison et Rc n'est pas hétérocycloalkyle quand Z est alkylène; X représente S, SO ou SO₂, A représente NH ou S; W représente H, alkyle, cycloalkyle 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 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.

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

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

10 La presente invención se refiere más particularmente a nuevos derivados de 6-(6-O-
sustituido-triazolopiridazina-sulfanil)benzotiazoles y bencimidazoles, que presentan
una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de las
proteínas, en particular, de las quinasas.

Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia
15 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
20 utilización de medicamentos que actúen sobre rutas metabólicas o sobre elementos
constitutivos de estas rutas, expresados mayoritariamente en las células cancerosas,
y que no están expresados, o están poco expresados en las células sanas. Las
proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de los
grupos hidroxí de restos específicos de proteínas, tales como los restos tirosina,
25 serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar de forma importante la
función de las proteínas: de esta manera, las proteínas quinasas juegan un papel
importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo
principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la adhesión y la motilidad
celular, la diferenciación celular o la supervivencia celular, desempeñando
30 determinadas proteínas quinasas una función central en el inicio, desarrollo y
terminación de los sucesos del ciclo celular.

Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, ciertos 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 quinasas pueden jugar un papel esencial. Estos procesos son especialmente esenciales para el crecimiento de los tumores sólidos así como para otras enfermedades: principalmente las moléculas inhibidoras de dichas quinasas son susceptibles de limitar las proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en los cánceres, y pueden intervenir en la prevención, regulación o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer o también la apoptosis neuronal.

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados dotados de efectos inhibidores sobre las proteínas quinasas. Los productos según la presente invención se pueden utilizar de este modo principalmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades que pueden ser moduladas por la inhibición de las proteínas quinasas.

Los productos según la presente invención presentan principalmente una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de las quinasas. Entre las quinasas 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 se refiere también a la utilización de dichos derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del ser humano.

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

En la parte farmacológica que sigue, se muestra en ensayos bioquímicos y sobre las líneas celulares que los productos de la presente solicitud inhiben así principalmente la actividad de autofosforilación de MET y la proliferación de las células cuyo crecimiento depende de MET o de sus formas mutantes.

El receptor MET, o Receptor del Factor de Crecimiento de Hepatocitos, es un receptor con actividad tirosina quinasa que se expresa en particular en las células epiteliales y endoteliales. El HGF, Factor de Crecimiento de Hepatocitos, está descrito como el ligando específico de MET. El 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 e Y1235.

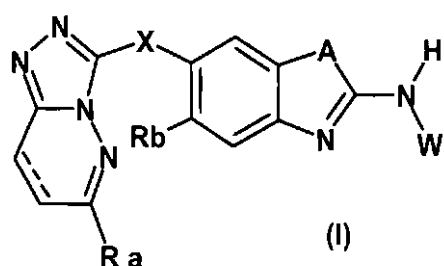
La estimulación de MET por el HGF induce la proliferación, el scattering (o dispersión), la motilidad celular, la resistencia a la apoptosis, la invasión y la angiogénesis.

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

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

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

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



en la que

— representa un enlace sencillo o doble;

Rb representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

Ra representa un radical -O-Z-Rc en el que:

Z representa un enlace sencillo o un radical alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno;

- 5 Rc representa un radical cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

- 10 W representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos 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, -O-cicloalquilo, -O-CO-R₅, hidroxilo, fenilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, estando ellos mismos opcionalmente sustituidos ;

- 15 - 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 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 tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, pudiendo estar el eventual S opcionalmente en forma de SO o SO₂; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

- 25
- con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representando un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo,
- 30

alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH_2 , NHAlk , N(Alk)_2 y fenilo él mismo opcionalmente sustituido; o bien R_3 y R_4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y

5 NH , pudiendo estar el eventual S opcionalmente en la forma de SO o SO_2 ; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

estando todos los radicales definidos anteriormente alquilo, alcoxi, -O-cicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo y fenilo así como los radicales

10 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, -O-CO- R_5 , -OR5 -COOH, COOR5, -CONH $_2$, CONHR5, NH_2 , NHR_5 , $\text{NR}_5\text{R}_5'$, -NH-CO- R_5 , -NHCOOR5 y los radicales alquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH $_2$ -

15 heterocicloalquilo, fenilo, CH $_2$ -fenilo, CO-fenilo, heteroarilo y S-heteroarilo, representa un arilo opcio en estos últimos radicales, los radicales alquilo, alcoxi, 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 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , NHalk y

20 N(alk)_2 ;

estando además todos los radicales definidos anteriormente, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituidos con un radical Si(alk)_3 ;

R_5 y R_5' , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo o cicloalquilo que

25 tiene como máximo 6 átomos de carbono;

alk representa un radical alquilo que tiene como máximo 4 átomos de carbono ;
entendiéndose que:

i) cuando R_b representa hidrógeno y Z representa un enlace sencillo, entonces R_c no representa un radical cicloalquilo; et ii) cuando R_b representa hidrógeno y Z

30 representa un radical alquileno, entonces R_c no representa un radical heterocicloalquilo;

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los

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

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que

5 --- representa un enlace sencillo o doble ;

Ra representa un radical -O-Z-Rc en el que Z representa un enlace sencillo y Rc representa un arilo opcionalmente sustituido ;

Rb representa un átomo de hidrógeno o de flúor ;

X representa S, SO o SO₂;

10 A representa NH o S;

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

15 - un radical cicloalquilo, o un radical alquilo, opcionalmente sustituido con un radical NR₃R₄, alcoxi, -O-cicloalquilo, -O-CO-R₅, 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 ;

20 - 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 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 tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, pudiendo estar el eventual S opcionalmente en la forma de SO o SO₂; estando este radical, incluido el NH
25 opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;
30

con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representando un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical

heteroarilo o un radical fenilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH_2 , NHAlk , N(Alk)_2 o fenilo opcionalmente sustituido ; o bien R_3 y R_4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un

5 radical cíclico que tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, pudiendo estar el eventual S opcionalmente en la forma de SO o SO_2 ; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

estando todos los radicales definidos anteriormente alquilo, alcoxi, -O-cicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo y fenilo así como los radicales

10 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, -O-CO- R_5 , - OR_5 , NH_2 , NHalk , N(alk)_2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH_2 -

15 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 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , NHalk y N(alk)_2 ;

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

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos

25 productos de la fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante en la que --- , Ra , Rb y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las otras reivindicaciones y:

A representa NH o S ;

30 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, $-\text{O}$ -cicloalquilo, $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_5$, hidroxilo, fenilo o heterocicloalquilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos ;

5 - un radical alcoxi opcionalmente sustituido con NR_3R_4 , alcoxi, hidroxilo o con heterocicloalquilo ; un radical O -fenilo o un radical $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido y n representa un número entero de 1 a 4 ;

10 - o el radical NR_1R_2 , en el que R_1 y R_2 son tales que uno de R_1 y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R_1 y R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical alcoxi, heterocicloalquilo, o NR_3R_4 ; o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O , S , N y NH , estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

15 con NR_3R_4 tal, que R_3 y R_4 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo o NH_2 , NHalk , N(alk)_2 , o bien R_3 y R_4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O , S , N y NH , estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

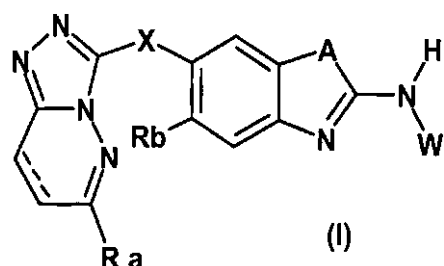
25 estando todos los radicales alquilo, alcoxi, $-\text{O}$ -cicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R_1 y R_2 o R_3 y R_4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, O -cicloalquilo, NH_2 , NHalk , N(alk)_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 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , NHalk y N(alk)_2 ;

30

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

- 5 En lo que se refiere a los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estos radicales tienen opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, pudiendo estar el eventual S opcionalmente en forma de SO o SO₂; estos radicales incluido el NH opcional que contienen, pueden estar por tanto opcionalmente sustituidos
 10 especialmente 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, NH₂, NHAik o N(Aik)₂;

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



en la que

— representa un enlace sencillo o doble ;

Rb representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

Ra representa un radical -O-Z-Rc en el que :

- 20 Z representa un enlace sencillo o un radical alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno;

Rc representa un radical cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos ;

- 25 X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

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

- 5 - 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 ;
- 10 - 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 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 tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;
- 15
- 20 con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representando un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos opcionalmente sustituidos o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;
- 25
- estando todos los radicales definidos anteriormente alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo 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, -OR₅, -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,
- 30

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 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , NHalk y N(alk)_2 ,

- 5 estando además todos los radicales definidos anteriormente, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituidos con un radical Si(alk)_3 ;

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

- 10 alk representa un radical alquilo que tiene como máximo 4 átomos de carbono ;
entendiéndose que:

i) cuando R_b representa hidrógeno y Z representa un enlace sencillo, entonces R_c no representa un radical cicloalquilo ;

y ii) cuando R_b representa hidrógeno y Z representa un radical alquilenio, entonces

- 15 R_c no representa un radical heterocicloalquilo;

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

- 20 La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que

--- representa un enlace sencillo o doble ;

R_a representa un radical $-\text{O}-\text{Z}-\text{R}_c$ en el que Z representa un enlace sencillo y R_c representa un arilo opcionalmente sustituido ;

- 25 R_b representa un átomo de hidrógeno o de flúor ;

X representa S , SO o SO_2 ;

A representa NH o S ;

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

- 30 representa:

37

- 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 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 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 tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representando 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 contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;

estando todos los radicales definidos anteriormente, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo 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, -OR₅, NH₂, NHalk, N(alk)₂ 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 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

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

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que --- , Ra, Rb y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las otras reivindicaciones y:

10 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 tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

con NR3R4 tal, que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegidos 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, O-cicloalquilo, NH₂, NHalk, N(alk)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 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que $\overline{\text{---}}$, Ra, Rb 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 o 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 tiene opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

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

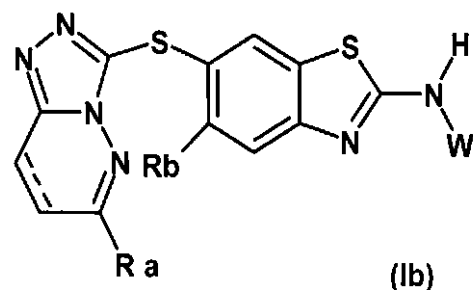
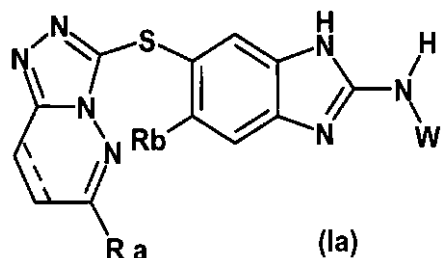
estando todos los radicales cicloalquilo, heterocíclico y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R₁ y R₂ o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, O-cicloalquilo, NH₂, NHalk, N(alk)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 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que A representa NH, siendo elegidos los sustituyentes --- Ra, Rb, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las otras reivindicaciones, estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que A representa S, siendo elegidos los sustituyentes --- , Ra, Rb, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las otras reivindicaciones, estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

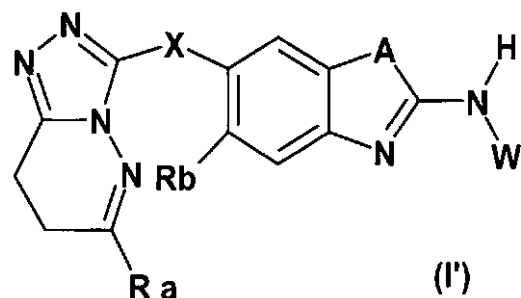
La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, que responden a la fórmula (1a) o (1b):



en las que --- , R a, R b, y W son elegidos entre los significados indicados en una cualquiera de las otras reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (1a) y (1b) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (1a) y (1b).

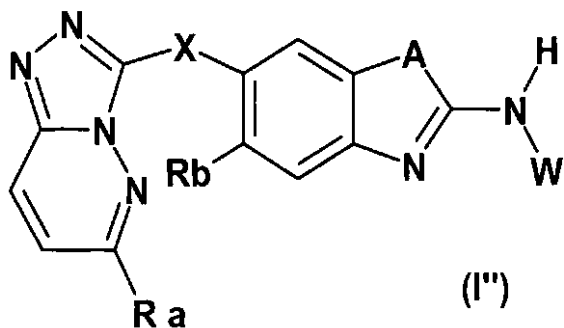
La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que --- representa un enlace sencillo, que responden a los productos de la fórmula (I):



en la que los sustituyentes R a, R b, X, A y W tienen uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o que se indican más adelante,

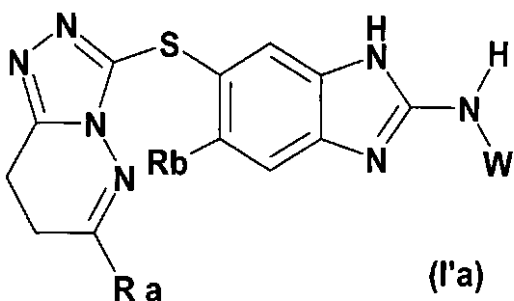
estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que --- representa un enlace doble, que responden a los productos de la fórmula (I'') :



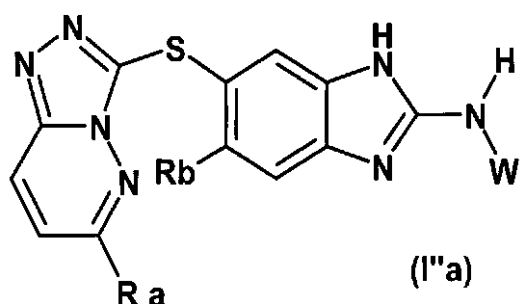
- 5 en la que los sustituyentes Ra, Rb, X, A y W tienen uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o que se indican más adelante,
- estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición, con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas, de dichos
- 10 productos de la fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que --- representa un enlace sencillo, que responden a los productos de la fórmula (I'a) :



- 15 en la que Ra, Rb, y W son elegidos entre uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o que se indican más adelante,
- estando dichos productos de la fórmula (I'a) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas
- 20 de dichos productos de la fórmula (I'a).

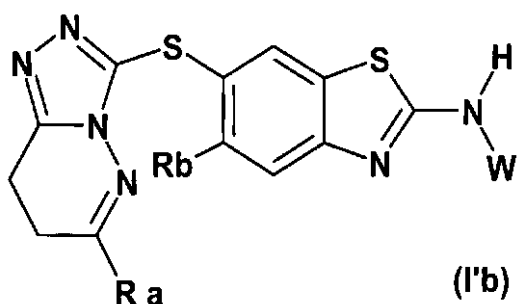
La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que --- representa un enlace doble que responden a los productos de la fórmula (I''a) :



en la que Ra, Rb, y W son elegidos entre uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o que se indican más adelante,

estando dichos productos de la fórmula (I'a) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I'a).

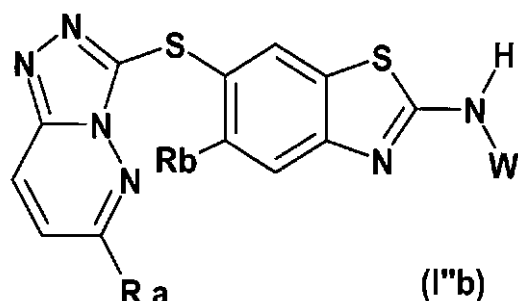
La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que --- representa un enlace sencillo que responden a los productos de la fórmula (I'b) :



en la que Ra, Rb y W son elegidos entre uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o que se indican más adelante,

estando dichos productos de la fórmula (I'b) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I'b).

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que = representa un enlace doble que responden a los productos de la fórmula (I''b) :



en la que Ra, Rb y W son elegidos entre uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o que se indican más adelante,

estando dichos productos de la fórmula (I''b) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I''b).

En los productos de la fórmula (I) y en el texto que sigue:

- el término radical alquilo (o Alk) designa los radicales, lineales y, según 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 contienen de 1 a 6 átomos de carbono y más especialmente los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;

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

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

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

- el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 eslabones, interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno,

- nitrógeno o azufre: se pueden citar, por ejemplo, los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridilo, azetidilo, piperazinilo, piperidilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, oxodihidropiridazinilo, o también oxetanilo o
- 5 tietanilo, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos; se puede observar que estos radicales heterocicloalquilos pueden llevar un puente formado a partir de dos eslabones para formar por ejemplo un radical oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano o también azaespiro[3.3]heptano u otros ciclos azabicycloalcanos o azaespiro-alcanos.
- 10 - los términos arilo y heteroarilo designan radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 eslabones, que pueden contener opcionalmente un eslabón $-C(O)$, conteniendo los radicales heterocíclicos uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre O, N, o S estando N, según el caso, opcionalmente sustituido;
- 15 - el término radical arilo designa así radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen 6 a 12 eslabones tales como, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antracenilo, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y aún más particularmente el radical fenilo. Se puede observar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón $-C(O)$ es, por ejemplo, el radical tetralona; se
- 20 puede observar igualmente que el radical arilo tal como fenilo puede estar opcionalmente sustituido por ejemplo con dos radicales alcoxi para formar un radical benzodioxol que está él mismo opcionalmente sustituido como se ha indicado para el radical arilo
- 25 - el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen 5 a 12 eslabones: los radicales heteroarilo monocíclicos tales como, por ejemplo, los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, 3-furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo,
- 30 isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 o 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos entre los cuales 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, etilendioxifenilo, 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 heteroarilos 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.

Se puede observar que dos sustituyentes sobre los radicales cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo y fenilo así como sobre los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un ciclo de tipo cicloalquilo o heterocicloalquilo según el caso y los métodos usuales conocidos por los expertos en la técnica.

El o los radicales carboxilo de los productos de la 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.

- 5 Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de la 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 alcoilmonosulfónicos tales como,
- 10 por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcoildisulfónicos 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
- 15 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,
- 20 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.

- 25 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
- 30 átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, heteroarilo y CO-fenilo, tales que en estos últimos radicales, los radicales alquilo, heterocicloalquilo y fenilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o

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

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 sustituidos 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 los definidos anteriormente representan principalmente los radicales azepanilo, morfolinilo y pirrolidinilo, piperidilo y piperazinilo, ellos mismos opcionalmente sustituidos, tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante.

Cuando NR₁R₂ o NR₃R₄ forma un ciclo como se ha definido anteriormente, dicho ciclo aminado puede elegirse principalmente entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo, morfolino o piperazinilo, estando estos radicales ellos mismos opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante: 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 especialmente por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que R_b representa un átomo de flúor, teniendo los otros sustituyentes de dichos productos

de la fórmula (I) una cualquiera de las definiciones indicadas anteriormente o que se indican más adelante,.

La presente invención tiene especialmente por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que Ra
5 representa un radical -O-fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi, O-cicloalquilo, alquilo y CF₃, teniendo los otros sustituyentes de dichos productos de la fórmula (I) una cualquiera de las definiciones indicadas anteriormente o que se indican más adelante,.

10 La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, en la que

— representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un radical -O-fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno ;

15 Rb representa un átomo de hidrógeno ;

X representa S;

A representa S;

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

- un radical cicloalquilo, o un radical alquilo ;

20 o el radical NR₁R₂ en el que R₁ y R₂ son tales que uno de R₁ y R₂ representa un átomo de hidrógeno, y el otro de R₁ y R₂ representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical heterocicloalquilo ;

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los
25 ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, que responden a las siguientes fórmulas:

30 - 6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

- N-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
- N-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida
- 5 - 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea
- 1-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[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-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-
- 10 amina
- N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida
- N²,N²-dietil-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- 15 - N²-ciclopropil-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- N-[6-({[6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 20 - N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
- 1-(6-{[6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 25 - 1-(6-{[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[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-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina
- 6-{[6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-
- 30 amina

51

- 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-{[6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea
- 1-[6-(6-{[6-(1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 5 - N-(6-{[6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{[6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 10 - N-(6-{[6-(1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea
- 15 - 1-(6-{[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)[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-(3,4-diclorofenoxi)[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-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 20 - 6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 1-(6-{[6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 25 - N-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{[6-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 30

- N-(6-([6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida
- 5 - N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dimetilglicinamida
- 2-etoxi-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 2-(ciclohexiloxi)-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 10 - 6-([6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina
- 6-([6-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina
- 15 - [3-([3-((2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]oxi)fenil]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- N-(6-([6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida
- N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida
- 20 - N²-ciclohexil-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N²-metil-N²-[2-(morfolin-4-il)etil]glicinamida
- 25 - 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 6-([6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina
- 6-([6-(3-aminofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina
- 30

- N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N~2~-(tetrahidro-2H-piran-4-il)glicinamida
- N-[6-([6-[4-(trifluorometil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- 5 - N-[6-([6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- N-[6-([6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- N-(6-([6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 10 - acetato de 2-([6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2-oxoetilo
- N-[6-([6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- 15 - N-[6-([6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- (3-([3-([2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]oxi)fenil)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- N-(6-([6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 - N-[6-([6-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabibiciclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- N-[6-([6-[3-[(dietilamino)metil]fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- 25 - N-(6-([6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dietilglicinamida
- N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-hidroxiacetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 30

54

- N-(6-{{6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{{6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 5 - N-{6-{{6-(3-{{dietilamino}metil}fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida
- N-{6-{{6-(3-{{dietilamino}metil}fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il}-2-metoxiacetamida
- 2-metoxi-N-{6-{{6-(3-{{(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil}fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida
- 10 - 6-{{6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 2-(morfolin-4-il)-N-(6-{{6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 15 - N-(6-{{6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida
- N²,N²-dietil-N-(6-{{6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{{6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 20 - 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{{6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-(6-{{6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 25 - 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{{6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{{6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

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

55

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

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

5 representa NH.

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

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

15 Los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente según la presente invención se pueden preparar así especialmente según los procedimientos descritos en los esquemas 1, 2, 2bis, 3, 4, 5 y 6 que siguen.

20 La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de la fórmula (I) según el esquema 1 tal como se define más adelante.

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

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

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

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

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

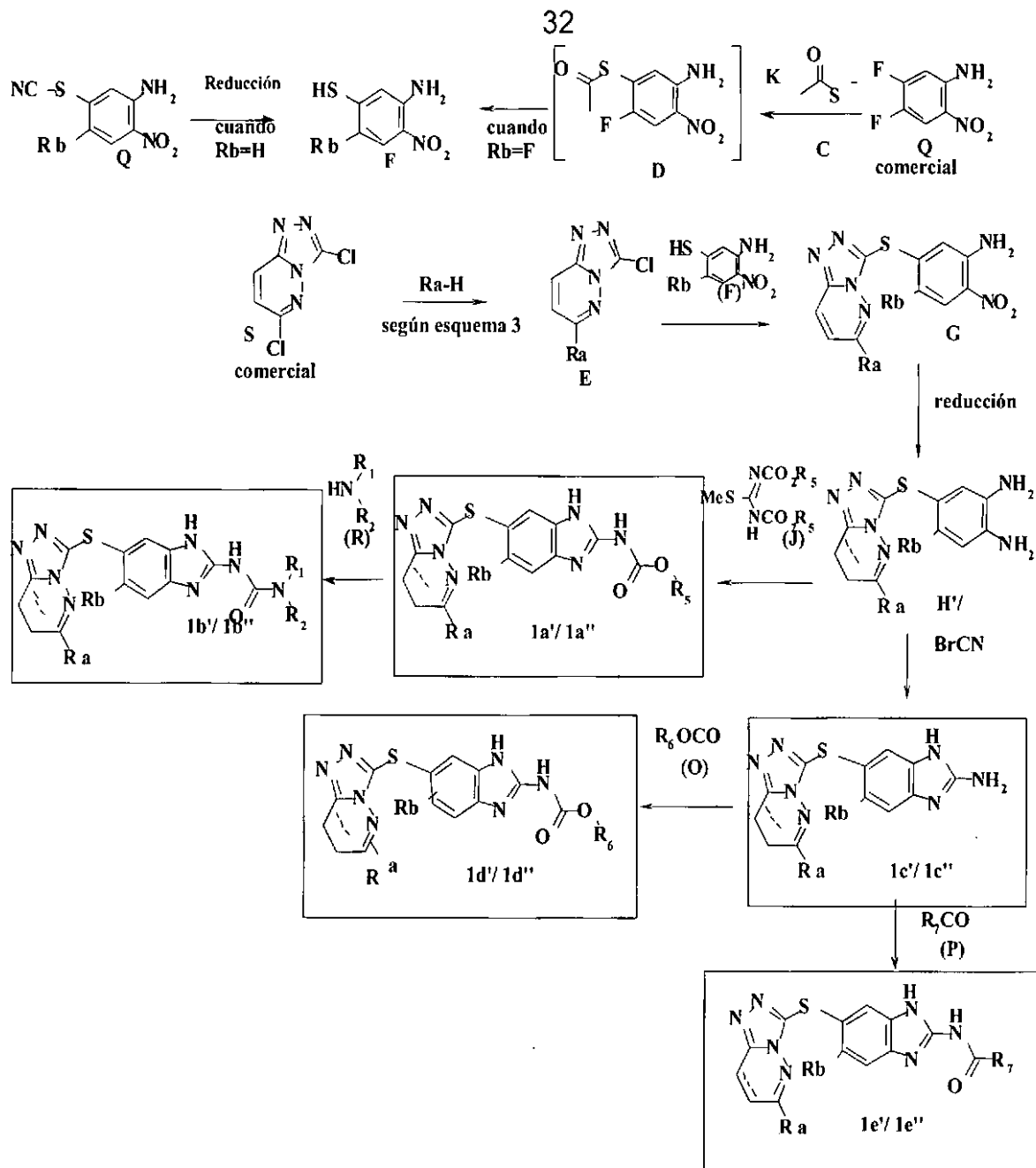
5 La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de la fórmula (I) según el esquema 6 tal como se define más adelante.

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

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

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

57

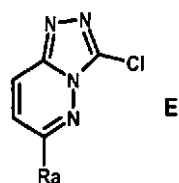


En el esquema 1 anterior, los sustituyentes, Ra y Rb, tienen los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''). El sustituyente R5, en los compuestos de las fórmulas (J), (1a') y (1a''), representa un radical alquilo.

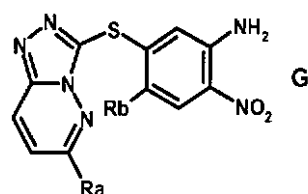
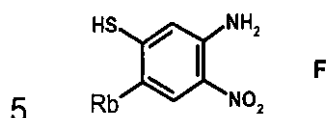
- 5 En el esquema 1 anterior, los grupos CONR¹R², CO₂R⁶ y COR⁷, que constituyen W, pueden tomar los valores de W tales como los definidos anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), cuando W ≠ H

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 la fórmula (S).

58

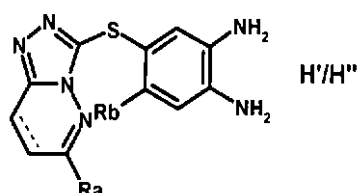


Los compuestos (E) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de fenoles o de alcoholes en presencia de una base sobre el compuesto (S). La reacción se realiza, por ejemplo, a una temperatura próxima a 20 °C.



Los compuestos (G), con Rb=H, se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de 3-amino-4-nitro-benzenotiol de la fórmula (F) sobre los compuestos de la fórmula (E), en presencia de una base tal como el hidruro de sodio en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida a una temperatura próxima a 20 °C. Los compuestos de la 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 próxima a 20°C.

15 Los compuestos (G), con Rb=F, se pueden obtener, por ejemplo, por reacción del 2-fluoro-5-amino-4-nitro-benzenotiol de la fórmula (F) sobre los compuestos de la fórmula (E) en presencia de una base tal como el hidruro de sodio en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida a una temperatura próxima a 20 °C. Los compuestos de la fórmula (F), con Rb=F, se obtienen por reacción de la 2-nitro-4,5-difluoroanilina (Q') (compuesto comercial), por ejemplo, en presencia de tioacetato de potasio (C) en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, a una temperatura próxima a 20°C.



Los compuestos (H'') en los que representa un enlace doble, se pueden obtener, por ejemplo, por reducción con hierro (0) de los compuestos de la fórmula

(G), en un disolvente tal como metanol, en presencia de ácido acético, a una temperatura próxima a 70 °C.

Los compuestos (H') en los que $\text{---}\text{---}\text{---}$ representa un enlace sencillo, se pueden obtener, por ejemplo, por reducción con cinc (0) sobre los compuestos de la fórmula (G), en presencia de ácido acético, a una temperatura próxima a 20 °C.

Más particularmente, los carbamatos de fórmula general (1a') y (1a'') se pueden preparar principalmente como se describe en la patente WO03028721A2, pero a partir, respectivamente, de un 3,4-diamino fenil sulfuro de fórmula (H') y (H'') y de una pseudo tio-urea de la fórmula (J), en presencia de ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol, a una temperatura próxima a 80 °C.

Más particularmente, los bencimidazoles de fórmula general (1b') y (1b'') se pueden preparar respectivamente por reacción de una amina NHR_1R_2 de la fórmula (R) (con R_1 y R_2 tales como se han definido anteriormente) sobre 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 próxima 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 sobre un compuesto de fórmula (H') y (H'') respectivamente, en presencia de un disolvente prótico tal como etanol. La reacción se efectúa a una temperatura próxima a 80 °C.

Más particularmente, los carbamatos de fórmula general (1d') y (1d'') se pueden obtener por reacción con un clorocarbonato de la fórmula (O) ($\text{X}=\text{Cl}$) sobre un compuesto de fórmula general (1c') y (1c'') respectivamente, por ejemplo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura próxima 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 la fórmula (P) ($\text{X}=\text{Cl}$), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura próxima a 20 °C.

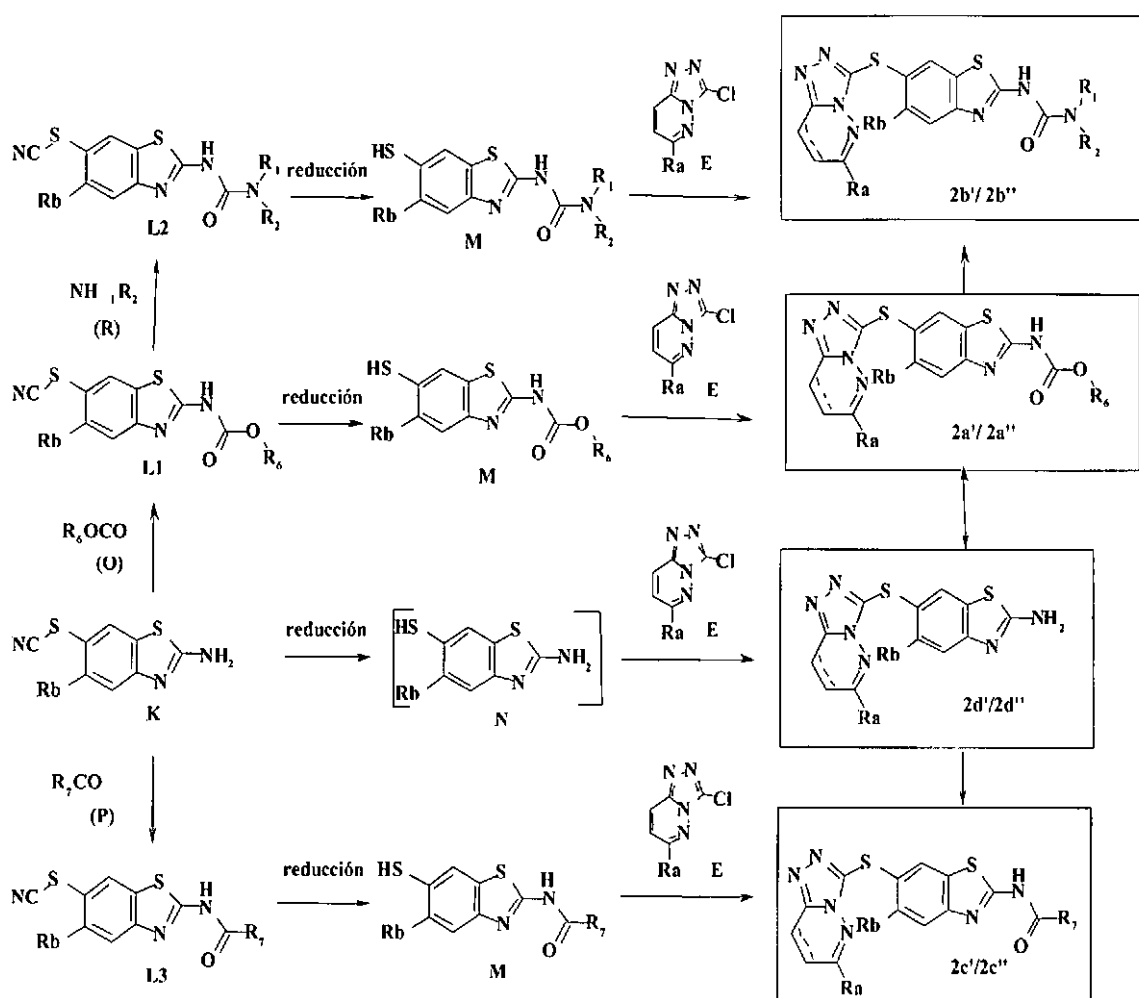
-por reacción de las aminas (1c') y (1c'') con un anhídrido de ácido de la fórmula (P) (X= OCOR7), en presencia, por ejemplo, de piridina, a una temperatura próxima a 20 °C.

- por acoplamiento de las aminas (1c') y (1c'') con un ácido de la fórmula (P) (X=OH)

- 5 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 próxima a 40 °C.

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

10 (2d'), (2a''), (2b''), (2c''), (2d'')

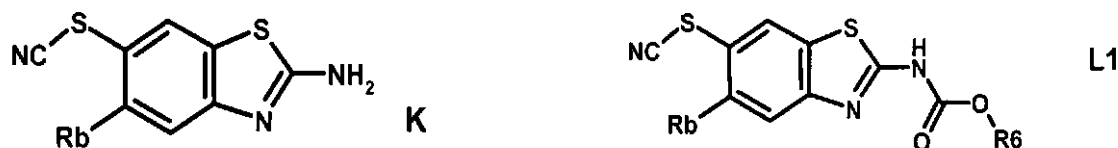


En el

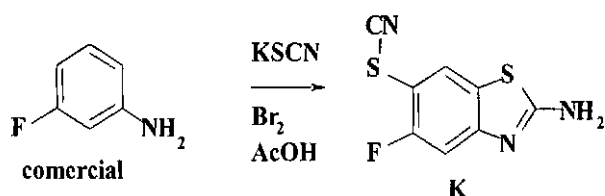
esquema 2 anterior, los sustituyentes, Ra y, Rb tienen los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''). Así mismo, los grupos CONR1R2, CO2R6 y COR7, que constituyen W, pueden tomar los valores de W tales como los definidos anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), cuando $W \neq H$

En el esquema 2 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2a''), (2b''), (2c'') y (2d'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (2a'), (2b'), (2c') y (2d')

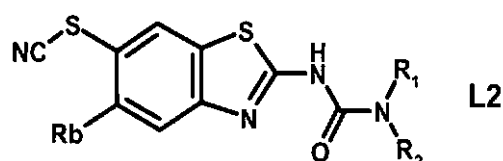
con $Rb=H$ se pueden preparar a partir del tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) (compuesto comercial).



Los carbamatos de la fórmula general (L1) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción con un clorocarbonato de la 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 hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura próxima a 20 °C.

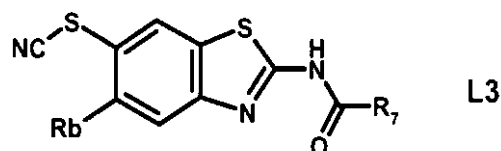


En el esquema 2 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2a''), (2b''), (2c'') y (2d'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (2a'), (2b'), (2c') y (2d') con $Rb=F$ se pueden preparar a partir del tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo. El tiocianato de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) se puede preparar a partir de la 3-fluoroanilina de la manera descrita por K, Papke y R, Pohloudek-Fabini en Pharmazie; GE; 22, 5 1967, P229-233, por reacción del tiocianato de potasio y la 3-fluoro-anilina en presencia de bromo en ácido acético.



Los compuestos de la fórmula general (L2) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los carbamatos de la fórmula (L1) en la que $R6=$ fenilo, con aminas NHR_1R_2 de la fórmula (R) (con Rb , R_1 y R_2 tales como los definidos anteriormente), en presencia de un disolvente aprótico tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura próxima 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 la fórmula general (L3) se pueden obtener, por ejemplo:

5 - por reacción de un cloruro de ácido de la fórmula (P) ($X = Cl$) sobre el tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura próxima a 20 °C.

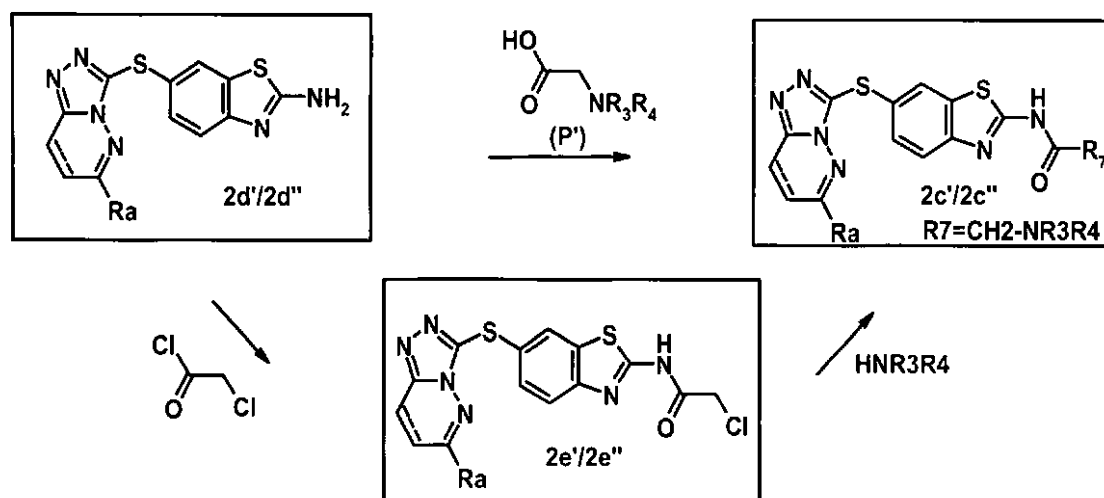
-por reacción de un anhídrido de ácido de la fórmula (P) ($X = OCOR_7$) sobre el tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina a una temperatura próxima a 20 °C.

10 - por acoplamiento del tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) con un ácido de la 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 próxima a 40°C.

15 De la misma manera 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 la fórmula (P) ($X = OH$) en las condiciones, por ejemplo, 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

20 N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como la di-isopropil-etilamina, a una temperatura próxima a 20°C.

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



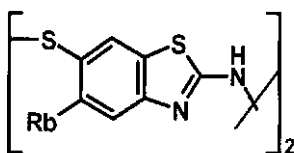
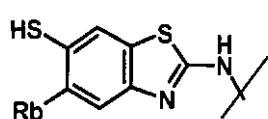
En el esquema 2bis anterior el sustituyente R7 puede tener el significado de un grupo aminometilo. Estas glicinamidas (2c'/2c'') se pueden obtener por acoplamiento de las aminas (2d') y (2d'') con un ácido glicídico (P') utilizando los métodos descritos anteriormente para los ácidos (P) (X=OH).

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

Alternativamente, las aminas (2d') y (2d'') se pueden tratar con el cloruro de cloroacetilo en presencia de una base tal como la piridina, trietilamina o N-metilmorfolina, en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura próxima a 0 °C hasta 20 °C. Las alfa-cloroacetamidas (2e'/2e'') así formadas pueden reaccionar con las aminas de 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 los definidos en el esquema 2bis anterior.

- 15 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 dihidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura próxima a 80 °C.

- 20 El compuesto de la fórmula general (N) se puede preparar in situ por reducción del compuesto de la fórmula (K), por ejemplo con borohidruro de sodio en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como la trietilamina y a una temperatura próxima a 95 °C o comprendida entre 20 °C y 95 °C.



- 25 Los intermedios aril-tioles anteriores pueden existir en forma de tioles libres o en forma de disulfuros o una mezcla de las dos formas que pueden estar implicadas indiferentemente en la sucesión de las reacciones.

Más particularmente, los benzotiazoles de fórmula general (2d') y (2d'') se pueden preparar igualmente a partir respectivamente de los carbamatos de fórmula (2a') y

(2a') en la que R6 = t-butilo por reacción, por ejemplo, con el ácido trifluoro acético en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura próxima a 20 °C.

Recíprocamente, los benzotiazoles de fórmula general (2a') y (2a'') se pueden preparar igualmente a partir de los benzotiazoles de fórmula (2d') y (2d'')

- 5 respectivamente, por ejemplo, por reacción con un clorocarbonato de la fórmula (O) (X=Cl), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura próxima a 20 °C.

10 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:

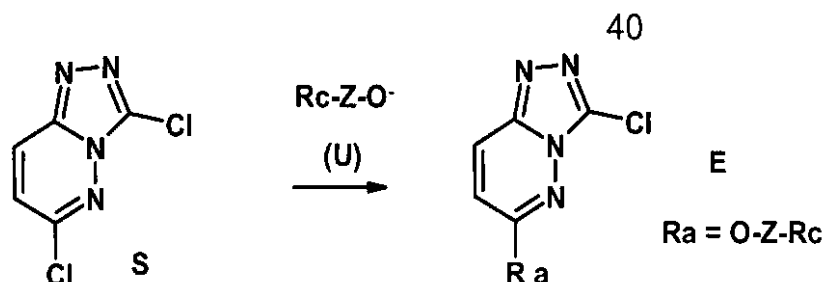
- 1) bien por acoplamiento de un compuesto de la fórmula (E) con los derivados (M1), (M2) y (M3) y (N) engendrados in situ por reducción de los derivados (L1), (L2), (L3) y (K) con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida y en presencia de una base tal como trietilamina,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

- 20 3) bien por acoplamiento de un compuesto de la fórmula (E) con los derivados (M1), (M2) y (M3) y (N) engendrado in situ por reducción de los derivados (L1), (L2), (L3) y (K) en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura próxima a 80 °C.

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

Esquema 3 : Rutas de síntesis de los derivados de triazolopiridazina de la fórmula (E)

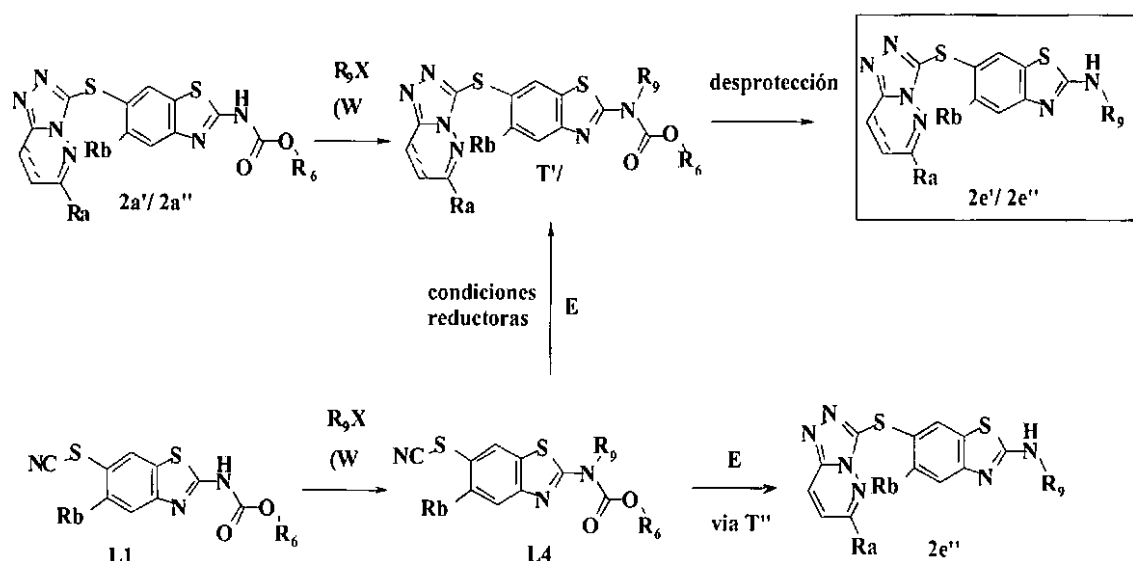


En el esquema 3 anterior, los sustituyentes Ra, Z y Rc tienen los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I'').

Los compuestos de la 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 la fórmula (S).

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

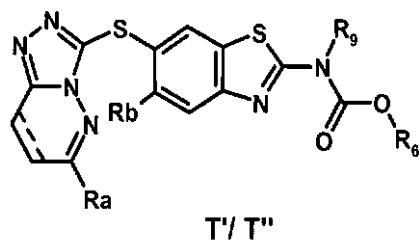
Esquema 4: Síntesis de los derivados benzotiazoles de fórmula (2e') y (2e'')



Según

el esquema 4 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2e') y (2e'') 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 tal como se han definido anteriormente).

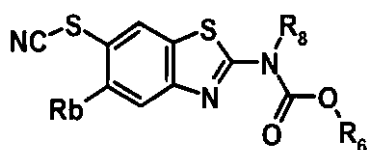


Los carbamatos de fórmula general (T') y (T'') se pueden obtener respectivamente por reacción de los carbamatos de fórmula general (2a') y (2a'') con R6=tBu preferentemente, por ejemplo, con halogenuros de alquilo de la fórmula (W), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de hidruro 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 la fórmula (L1), preferentemente con R6=tBu, a través de los compuestos de fórmula (T') y (T'').

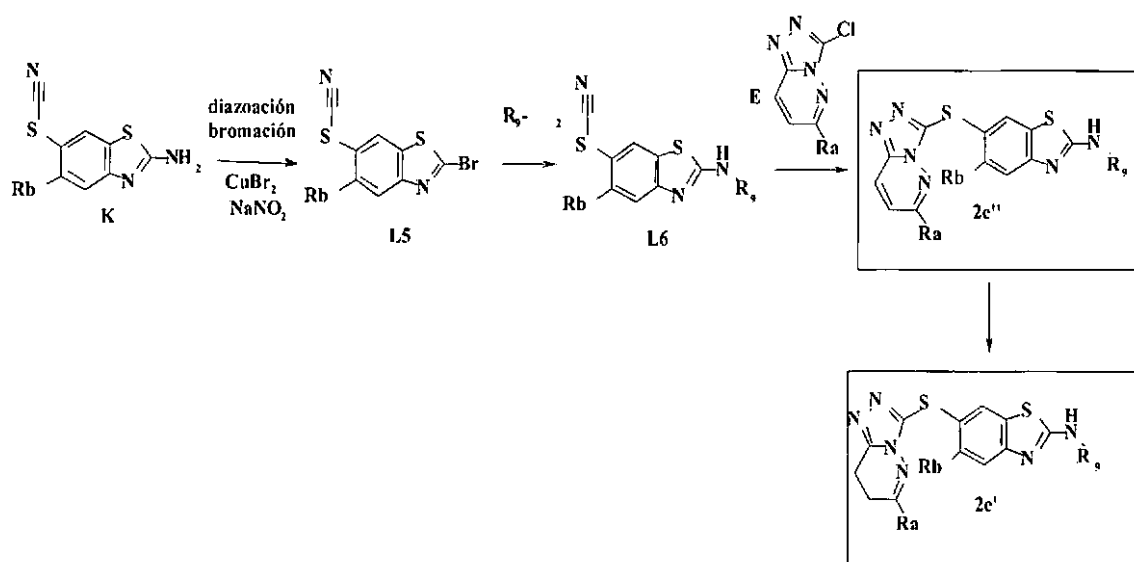
Más particularmente, los compuestos de fórmula general (2e') y (2e'') se pueden obtener respectivamente por tratamiento de los compuestos (T') y (T'') aislados, por ejemplo, con ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura próxima a 20 °C,

Alternativamente, los compuestos de la 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 dihidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura próxima a 80 °C, seguido opcionalmente de un tratamiento in situ con ácido trifluoroacético a 20 °C si es necesario.



Los carbamatos de la fórmula general (L4) se pueden obtener por reacción de los carbamatos de la fórmula general (L1), por ejemplo, con los halogenuros de alquilo de la fórmula (W), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 20 y 90 °C.

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



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

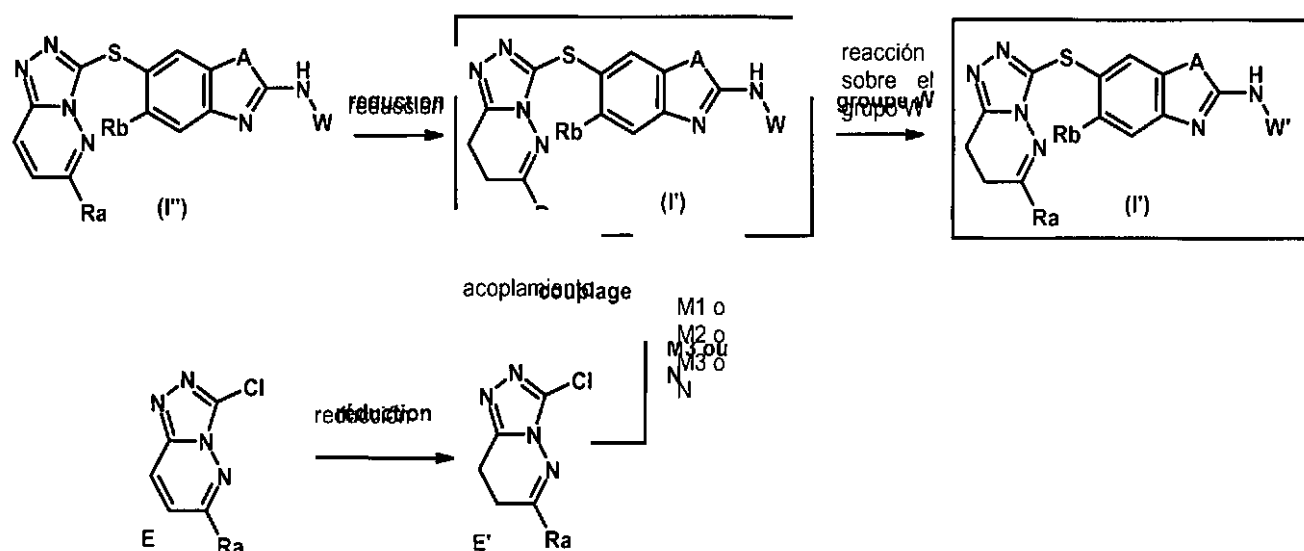
Los benzotiazoles de la fórmula general (2e') se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (2e''), según los métodos descritos antes para la preparación de los compuestos (I') a partir de los compuestos (I'').

Los compuestos de las fórmulas (L6) se pueden preparar a partir del derivado 2-bromo-benzotiazol (L5) por tratamiento con un derivado NH_2R_9 , por ejemplo, en un disolvente tal como 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 tal como se han definido anteriormente).

Los compuestos de las fórmulas (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 del bromuro cuproso en un disolvente tal como 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 Otras rutas de síntesis de derivados reducidos de las fórmulas (I')

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

Alternativamente los compuestos (I') se pueden preparar igualmente, a partir de los compuestos de la 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 se pueden aislar también y utilizar para el acoplamiento con (E'). Los compuestos (E') se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula (E) por reducción, 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 definida anteriormente para W y según el tipo de reacciones definidas 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 la 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, P', Q, Q', R, S, U, V, W algunos son conocidos y se pueden obtener bien comercialmente o bien según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de productos comerciales.

- 5 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.

10 En la lista siguiente, no exhaustiva, se pueden citar ejemplos de protección de funciones reactivas:

- - los grupos hidroxilo se pueden proteger por ejemplo con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropiraniilo, bencilo o acetilo,
- los grupos amino se pueden proteger, por ejemplo, con radicales acetilo, tritilo,
- 15 bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos.

Las funciones ácido se pueden proteger por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente escindibles, tales como los ésteres bencílicos o terc-butílicos o ésteres conocidos en la química de los péptidos.

- 20 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 observar que se puede someter, si se desea y si es necesario, a los productos intermedios o a los productos de la fórmula (I) así obtenidos por los procedimientos indicados anteriormente, para obtener otros intermedios u otros

25 productos de la 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 carboxi libre o esterificado en función
- 30 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 las funciones reactivas protegidas,

5 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,

10 estando dichos productos de la fórmula (I) así obtenidos en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros.

Las reacciones a) a g) se pueden realizar en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, las indicadas a continuación.

15 a) Los productos descritos anteriormente, si se desea, pueden ser objeto de reacciones de esterificación sobre las funciones carboxi opcionales, que se pueden realizar según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

20 b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente se pueden realizar si se desea, en las condiciones usuales 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 se puede realizar 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.

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

30

Las funciones carboxi libre opcionales de los productos descritos anteriormente se pueden reducir, si se desea, a función alcohol principalmente con hidruro de boro.

5 d) Las funciones alcoxi opcionales, tales como principalmente metoxi, de los productos descritos anteriormente se pueden transformar, 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.

10 e) La eliminación de los grupos protectores tales como por ejemplo los indicados anteriormente se puede realizar 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 se puede eliminar con hidrazina.

15 f) Los productos descritos anteriormente, si se desea, pueden ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo, con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica: dicha reacción de salificación se puede realizar 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.

20 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.

25 Los productos de la 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 inhibidoras de las quinasas tal como se ha indicado anteriormente.

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

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

Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente por objeto como medicamentos, los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente, estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I).

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

- 10 - 6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina
- N-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
- N-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida
- 15 - 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea
- 1-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[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-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 20 - N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida
- N²,N²-dietil-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- 25 - N²-ciclopropil-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- N-[6-({6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 30

- N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 1-(6-([6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 5 - 1-(6-([6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[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-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina
- 6-([6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-
- 10 amina
- 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-([6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)urea
- 1-[6-([6-([1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 15 - N-(6-([6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-([6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-([6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 - N-[6-([6-([1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-([6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)urea
- 25 - 1-(6-([6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)[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-(3,4-diclorofenoxi)[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-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-
- 30 amina

- 6-{{6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 1-(6-{{6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 5 - N-(6-{{6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{{6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{{6-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 10 - N-(6-{{6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida
- 15 - N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dimetilglicinamida
- 2-etoxi-N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 2-(ciclohexiloxi)-N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 20 - 6-{{6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 6-{{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 25 - [3-{{3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}oxi)fenil]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- N-(6-{{6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida
- N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida
- 30

- N²-ciclohexil-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N²-metil-N²-[2-(morfolin-4-il)etil]glicinamida
- 5 - 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina
- 6-{[6-(3-aminofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina
- 10 - N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N~2~-(tetrahidro-2H-piran-4-il)glicinamida
- N-[6-({4-(trifluorometil)fenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- 15 - N-[6-({6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- N-[6-({6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 - acetato de 2-[(6-{[6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2-oxoetilo
- N-[6-({6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- 25 - N-[6-({6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- (3-{[3-({2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}sulfanil)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]oxi}fenil)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- N-(6-{[6-(piridin-3-iloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 30

746

- N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylmetil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
- N-{6-[(6-{3-[(dietilamino)metil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
- 5 - N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dietilglicinamida
- N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-hidroxiacetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 10 - N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 15 - N-{6-[(6-{3-[(dietilamino)metil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida
- N-{6-[(6-{3-[(dietilamino)metil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-2-metoxiacetamida
- 2-metoxi-N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylmetil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida
- 20 - 6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 2-(morfolin-4-il)-N-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 25 - N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida
- N²,N²-dietil-N-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 30

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

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

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

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

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

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

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.

20 Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender, según 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 se pueden administrar por vía bucal, por vía 25 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 se pueden presentar en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageas, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, 30 granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles; dichas composiciones se preparan según los métodos habituales. El principio activo se puede incorporar a los excipientes empleados habitualmente en estas

composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

La presente invención tiene principalmente por objeto la utilización de un producto de la 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.

30 La presente invención tiene particularmente por objeto la utilización de un producto de la 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 por objeto la utilización de un producto de la 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, en el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos

Los productos de la presente invención citados se pueden utilizar 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), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de la vesícula, de mama, en los melanomas, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.

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

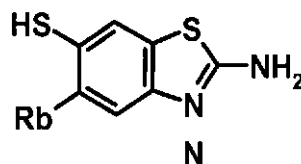
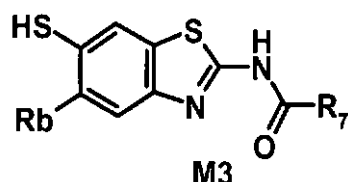
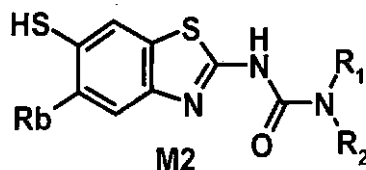
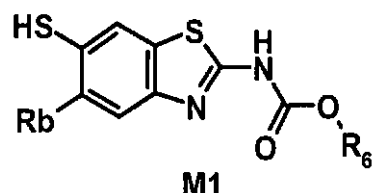
Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de los cánceres se pueden utilizar solos o en asociación.

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

Dichos agentes terapéuticos pueden ser los agentes antitumorales utilizados habitualmente.

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

La presente invención tiene también por objeto, como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de las fórmulas M1, M2, M3 y N en los que Rb representa un átomo de flúor F, tales como los definidos anteriormente y que se recuerdan a continuación :



en los que los grupos CONR1R2, CO2R6 y COR7, que constituyen W, pueden tomar los valores de W tales como los definidos anteriormente para los productos de las fórmulas (I') y (I''), cuando $W \neq H$.

Los ejemplos siguientes que son de los productos de la 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 11.0.

Horno de microondas utilizado:

15 Biotage, Initiator EXP-EU, 300W max, 2450MHz

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 los desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente dimetilsulfóxido- d_6 (DMSO- d_6) con referencia a 2,5 ppm a la temperatura de 303K.

20 Los espectros de masas se han realizado por alguno de estos 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)

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

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

Ejemplo 1:

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

- 5 a) La 6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina se puede preparar de la siguiente manera:
- a través de una solución de 622 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en 30 cm³ de etanol, se hace burbujear una corriente de argón durante 5 minutos. Se añaden a continuación 14 mg de dihidrogenofosfato de potasio en 0,3 cm³ de agua,
- 10 1,39 g de DL-ditiotreitol y 740 mg de 3-cloro-6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 24 h, y después se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica sobre sílice por depósito sólido eluyendo con un gradiente de diclorometano/(diclorometano 38 / metanol 17 / amoníaco 2) de 95/05 a 80/20. Se obtienen así 717 mg de 6-[(6-
- 15 fenoxi[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 RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,13 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,50 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,61 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,64 (s, 2 H) 8,43 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

- 20 ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z=393⁺ ; MH⁻ = 391-

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

- a una solución de 996 mg de fenol en 20 cm³ de tetrahidrofurano, a 0 °C bajo argón, se añaden 254 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite. Después de 15 min de
- 25 agitación, se añade 1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial). Se agita el medio de reacción dejando volver progresivamente a los 20 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y la mezcla obtenida se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra a sequedad a vacío. El residuo se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å; 32-63 μM) eluyendo con un
- 30 gradiente de ciclohexano/acetato de etilo de 95:5 a 50 :50. Se obtienen así 1,07 g de 3-cloro-6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z=247⁺

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

a) La N-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida se puede preparar de la siguiente manera :
 a una mezcla de 250 mg de 6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (**1a**) en 5 cm³ de piridina a 20 °C se añaden 0,120 cm³ de cloruro del ácido ciclopropano-carboxílico. Después de 2,5 h, 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; 32-63 µM) eluyendo con un gradiente desde diclorometano al 100 % hasta diclorometano/metanol 96/4. Se obtienen así 221 mg de N-{6-[(6-fenoxi[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 RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 - 0,98 (m, 4 H) 1,99 (quin, J=6,2 Hz, 1 H) 7,20 - 7,45 (m, 7 H) 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=1,7 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=10,0 Hz, 1 H) 12,67 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z=461+ ; MH⁻ = 459-

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

La N-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida se puede preparar de una manera similar al ejemplo 2a pero a partir de 302 mg de 6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (**1a**) en 10 cm³ de piridina con 0,220 cm³ de cloruro de acetilo después de 24 h de reacción a 20 °C. Se obtienen así 280 mg de N-{6-[(6-fenoxi[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 RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 7,23 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,34 - 7,44 (m, 3 H) 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=1,7 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,39 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z=435+ ; MH⁻ = 433-

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

- 5 a) La 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea se puede preparar de una manera similar al ejemplo 1a pero a partir de 533 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, 10 cm³ de etanol desgasificado, 6 mg de dihidrogenofosfato de potasio en 0,1 cm³ de agua, 606 mg de DL-ditiotreitol y 324 mg de 3-cloro-6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**1b**), después de 32 h a 80 °C. Se obtienen así 320 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-{6-[(6-fenoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 - 2,46 (m, 6 H) 3,24 - 3,29 (m, 2 H) 3,59 (t, J=4,4 Hz, 4 H) 6,80 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 3 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,49 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=1,7 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 10,93 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH⁺ m/z=549⁺ ; MH⁻ = 547-

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

en una mezcla de 900 mg de tiocianato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo y 40 cm³ de etanol a 20 °C, se hace burbujear una corriente de argón durante 5 min. Se añaden a continuación 11 mg de dihidrogenofosfato de potasio en 0,4 cm³ de agua y 1,1 g de DL-ditiotreitol. La mezcla se calienta a 80 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfría a 20 °C y después se vierte sobre agua. La suspensión se agita durante 45 min manteniendo un ligero burbujeo de argón. El precipitado formado se escurre y se lava con 3x10 cm³ de agua, y después se seca a vacío a 20 °C. Se obtienen así 633 mg de 1-(2-morfolin-4-iletil)-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-

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

a una solución de 1 g de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo éster en 30 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden 0,44 cm³ de 2-morfolin-4-iletanamina a 20 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se evapora a sequedad y el residuo obtenido se cromatografía en un cartucho Merck 70 g (deposición sólida; elución con un gradiente de diclorometano y después diclorometano/metanol 90/10). Se recuperan así 902 mg de tiocianato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletil)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+

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

a una solución 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, 7,5 g de clorocarbonato de fenilo, 4,05 g de hidrogenocarbonato de sodio y 9,4 cm³ de agua. La mezcla resultante se agita a continuación a 20 °C durante 20 h y después se extrae con 2x150 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y después se lavan con 3x50 cm³ de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra a sequedad a presión reducida. Se recoge el residuo en 50 cm³ de agua, se filtra con succión y se seca a vacío a 20 °C. Se obtienen así 3,45 g 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 5:

- 25 **1-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea**

- 30 a) La 1-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[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 manera similar al ejemplo 1a pero a partir de 305 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (**4b**), 5 cm³ de etanol desgasificado, 4 mg de dihidrogenofosfato de potasio en 0,1 cm³ de agua, 347 mg de DL-ditiotreitol y 202 mg de 3-cloro-6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Se obtienen así 253 mg de 1-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-

75

(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 - 2,45 (m, 6 H) 3,25 -

3,28 (m, 2 H) 3,59 (t, $J=4,3$ Hz, 4 H) 6,78 (br. s., 1 H) 7,14 (dd, $J=8,3$, 1,7 Hz, 1 H)

5 7,18 (td, $J=8,5$, 2,3 Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,38 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 2 H) 7,84 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H) 8,47 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 10,89 (br. s., 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z=567^+$; $\text{MH}^- = 565^-$

b) La 3-cloro-6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina se puede preparar de una manera similar al ejemplo 1b pero a partir de 1,19 g de 3-fluorofenol en 15
10 cm^3 de tetrahidrofurano, 254 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite y 1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial). Se obtienen así 837 mg de 3-cloro-6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: MH^+ $m/z=265^+$

15 Ejemplo 6:

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

La 6-{{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina se puede preparar de una manera similar al ejemplo 1a pero a partir de 529
20 mg de 3-cloro-6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**5b**), 10 mg de dihidrogenofosfato de potasio en 0,1 cm^3 de agua, 926 mg de DL-ditiotreitol y 414 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), en 10 cm^3 de etanol. Se obtienen así 587 mg de 6-{{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco cuyas características
25 son las siguientes :

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 7,11 a 7,25 (m, 4 H); 7,32 (td, $J = 2,3$ y 10,0 Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 7,53 (dt, $J=6,8$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,63 (s ancho, 2 H); 7,65 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H); 8,45 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 411; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 409

30 Ejemplo 7:

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

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

una mezcla de 131 mg de ácido (2-metoxietoxi)acético (comercial), 0,17 cm³ de diisopropil-etilamina y 371 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 h a 20 °C. Se añaden al medio de reacción 200 mg de 6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (6). Después de 18 h la solución parda se vierte sobre agua helada y se filtra el precipitado. Después del secado del precipitado se obtienen 219 mg de N-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 3,29 (s parcialmente enmascarado, 3 H); 3,48 a 3,54 (m, 2 H); 3,66 a 3,71 (m, 2 H); 4,29 (s, 2 H); 7,11 (dd, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (dt, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,24 (td, J=2,2 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J = 9,8 Hz, 1H); 7,42 (dt, J=6,9 y 8,3 Hz, 1 H); 7,63 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,20 (m extendido, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ : [M+H]⁺: m/z 527; [M-H]⁻: m/z 525

Ejemplo 8:

N²,N²-dietil-N-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida

a) La N²,N²-dietil-N-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida se puede preparar de la siguiente manera : una mezcla de 373 mg de N,N-dietilglicinato de sodio (comercial) en 2,4 cm³ de una solución 2 N de cloruro de hidrógeno en éter, se agita durante 1 h a 20 °C. La suspensión resultante se evapora a sequedad a vacío. Al residuo blanco obtenido se añaden, a 20 °C, 4 cm³ de piridina, 100 mg de 6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (6) y 467 mg de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)N'-etilcarbodiimida. Después de 4,5 h, el medio de reacción marrón se evapora a sequedad. El residuo se recoge en agua y después se extrae la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora a sequedad. El residuo oleoso pardo se recoge en éter y se escurre el

87

precipitado. Se obtienen así 76 mg de N²,N²-dietil-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): para este lote, todas las señales son anchas con: 1,00 (t, J=6,9 Hz, 6 H); 2,63 (q, J=6,9 Hz, 4 H); 3,41 (s, 2 H); 7,06 a 7,20 (m, 2 H); 7,24 (d, J=9,5 Hz, 1 H); 7,31 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,35 a 7,47 (m, 2 H); 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 9,44 a 14,07 (m muy extendido, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: [M+H]⁺: m/z 524; [M-H]⁻: m/z 522

10 **Ejemplo 9:**

N²-ciclopropil-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida

a) La N²-ciclopropil-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida se puede preparar de la siguiente manera :

15 a 137 mg de 2-cloro-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (**9b**) en 1,5 cm³ de piridina a 20 °C se añaden 0,13 cm³ de ciclopropilamina. Después de 5 h de agitación el medio de reacción se evapora a sequedad a 20 °C. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de sílice Merck por depósito sólido eluyendo con un gradiente de 20 100 % de diclorometano a 97 :3 de diclorometano / metanol. Se obtienen así 52 mg de N²-ciclopropil-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

25 Espectro RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 0,19 a 0,42 (m, 4 H); 2,18 (m, 1 H); 3,52 (s, 2 H); 7,11 (dd, J=2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (ddt, J=1,0 y 2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,25 (td, J=2,3 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,45 (dt, J = 6,9 y 8,3 Hz, 1H); 7,45 (m extendido, 1 H); 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ : [M+H]⁺: m/z 508 ; [M-H]⁻: m/z 506

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

a 205 mg de 6-([6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (**6**) en 2 cm³ de diclorometano y 0,5 cm³ de piridina a 0-5 °C, se añaden gota a gota 0,06 cm³ de cloruro de cloroacetilo. La suspensión blanca

resultante se agita 30 min a 20 °C. Se vuelven a añadir 0,03 cm³ de cloruro de cloroacetilo y se deja en agitación 30 min más. Se añade un poco de metanol a la mezcla, y después se evapora el medio a sequedad bajo argón a 20 °C. El residuo se purifica por cromatografía sobre cartucho de sílice Merck por depósito sólido eluyendo con un gradiente de 100 % de diclorometano a 92 :8 de diclorometano / (diclorometano:38 / metanol:17 / amoníaco:2). Se obtienen así 137 mg de 2-cloro-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)][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 ZQ : [M+H]⁺: m/z 487; [M-H]⁻: m/z 485

10 **Ejemplo 10:**

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

a) La N-[6-({6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida se puede preparar de una manera similar al ejemplo 2a pero a partir de 85 mg de 6-({6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (**10b**) en 5 cm³ de piridina con 0,124 cm³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo después de 3,5 h de reacción a 50 °C. Se obtienen así 57,3 mg de N-[6-({6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][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 RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 0,88 a 1,00 (m, 4 H); 1,92 a 2,04 (m, 1 H); 2,30 a 2,35 (m, 4 H); 3,39 (s, 2 H); 3,51 a 3,57 (m, 4 H); 7,09 a 7,14 (m, 1 H); 7,20 a 7,25 (m, 2 H); 7,28 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,31 a 7,39 (m, 2 H); 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,83 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H); 12,68 (m extendido, 1 H)

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: [M+H]⁺: m/z 560; [M-H]⁻: m/z 558

b) La 6-({6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (**10b**) se puede preparar de una manera similar al ejemplo 1a pero a partir de 133 mg de 3-cloro-6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**10c**), 3 mg de dihidrogenofosfato de potasio en 0,1 cm³ de agua, 176 mg de DL-ditiotreitol y 79 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), en 5 cm³ de etanol. Se obtienen así 111 mg de 6-({6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-

benzotiazol-2-amina en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: $[M+H]^+$: m/z 492; $[M+2H]^{2+}$: m/z 246,5 (pico base) : $[M-H]^-$: m/z 490

- 5 c) La 3-cloro-6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (**10c**) se puede preparar de una manera similar al ejemplo **1b** pero a partir de 310 mg de 3-(morfolin-4-ilmetil)fenol (**10d**) en 5cm³ de tetrahidrofurano, 76 mg de hidruro de sodio al 60 % en aceite y 275 mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial). Se obtienen así 138 mg de 3-cloro-6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina en forma de un aceite pardo cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ : $[M+H]^+$: m/z 346

- d) La 3-(morfolin-4-ilmetil)fenol (**10d**) se puede preparar de la siguiente manera : a una solución de 188 mg de 3-(bromometil)fenol (**10e**) en 5 cm³ de THF a 20 °C se añaden 438 mg de morfolina. Después de 24 h la suspensión blanca se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se recoge en agua y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se evapora a sequedad para dar un aceite incoloro que cristaliza progresivamente. Se obtienen así 182 mg de 3-(morfolin-4-ilmetil)fenol cuyas características son las siguientes :

- 20 ESPECTRO DE MASAS: Waters UPLC-SQD: $[M+H]^+$: m/z 194

- e) El 3-(bromometil)fenol (**10e**) se puede preparar de la siguiente manera : a una solución de 500 mg de 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (comercial) en 5 cm³ de diclorometano a 20 °C se añaden 3,19 cm³ de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de 19 h la solución roja se vierte sobre agua helada y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se evapora a sequedad a vacío para dar un aceite violeta que cristaliza. Este residuo se purifica por cromatografía sobre un aparato SPOT II, provisto de un cartucho SVF D26 de sílice de 15-40 µM, después de depósito sólido eluyendo con un gradiente de 100 % de diclorometano a 100 % de metanol. Se obtienen así 328 mg de 3-(bromometil)fenol en forma de cristales de color rosa cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS: Waters ZQ : $[M-H]^-$: m/z 185

Otros ejemplos así como sus intermedios preparados por analogía con los ejemplos anteriores, están descritos en la tabla que sigue:

Ej.	Nombre	preparación similar al ejemplo :	a partir de :	Cantidad aislada
11	N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	3	212 mg de 6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (6) y de 41 mg de cloruro de acetilo	201 mg
12	N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	205 mg de 6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (6) y de 104 mg de cloruro de ciclopropanocarbonilo	194 mg
13	1-(6-([6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea	5a	200 mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (13b) y de 358 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (4b)	133 mg
13b	3-cloro-6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,46 g de 4-fluorofenol	1,11 g
14	1-(6-([6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea	5a	200 mg de 3-cloro-6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (14b) y de 340 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (4b)	202 mg
14b	3-cloro-6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,64 g de 3-fluoro-4-metilfenol	1,15 g
15	6-([6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	500 mg de 3-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (15b) y de 407 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	416 mg
15b	3-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,35 g de tetrahidro-2H-piran-4-ol	929 mg
16	6-([6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	350 mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (13b) y de 274 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	246 mg
17	1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-([6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)urea	5a	200 mg de 3-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (15b) y de 372 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (4b)	179 mg
18	1-[6-([6-([1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-	5a	200 mg de 3-cloro-6-([1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (18b) y 336 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-	153 mg

	benzotiazol-2-il]-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea		sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (4b)	
18b	3-cloro-6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 168 g de 1-etilpiperidin-4-ol	758 mg
19	N-(6-[[6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	354 mg de 6-[[6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (15) y de 0,162 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	198 mg
20	N-(6-[[6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	210 mg de 6-[[6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (16) y 0,094 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	149 mg
21	N-(6-[[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	560 mg de 6-[[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (21b) y de 0,241 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	326 mg
21b	6-[[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	500 mg de 3-cloro-6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (14b) y de 372 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	360 mg
22	N-[6-((6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	235 mg de 6-((6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (22b) y de 0,101 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	155 mg
22b	6-((6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	500 mg de 3-cloro-6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (14b) y de 368 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	286 mg
23	rac-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-[[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)urea	5a	200 mg de rac-3-cloro-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (23b) y de 394 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (4b)	173 mg
23b	rac-3-cloro-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 954 mg de rac-tetrahidrofuran-3-ol	410 mg
24	1-(6-[[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea	5a	200 mg de 6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (24b) y de 327 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (4b)	174 mg
24b	6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,8 g de 1,3-	1,07 g

	b]piridazina		benzodioxol-5-ol	
25	1-(6-([6-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea	5a	200 mg de 3-cloro-6-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (25b) y de 300 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (4b)	90 mg
25b	3-cloro-6-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 2,12 g de 3,4-diclorofenol	680 mg
26	6-([6-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	500 mg de 3-cloro-6-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (25b) y de 328 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	155 mg
27	rac-6-([6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	500 mg de rac-3-cloro-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (23b) y de 431 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	297 mg
28	1-(6-([6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea	5a	250 mg de 3-cloro-6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (28b) y 355 mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (4b)	298 mg
28b	3-cloro-6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,73 g de 1H-indol-6-ol	1,01 g
29	rac-N-(6-([6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	228 mg de rac-6-([6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (27) y de 0,108 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	164 mg
30	N-(6-([6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	300 mg de 6-([6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (30b) y 0,127 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	202 mg
30b	6-([6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	360 mg de 6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (24b) y 357 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-ilo (comercial)	679 mg
31	N-(6-([6-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	115 mg de 6-([6-(3,4-diclorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (26) y de 0,046 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	75 mg
32	N-(6-([6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	345 mg de 6-([6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (32b) y de 0,147 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	396 mg

32b	6-{{6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	500 mg de 3-cloro-6-(1H-indol-6-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (28b) y de 363 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	396 mg
33	N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida	3	200 mg de 6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (6) y de 0,111 cm ³ de cloruro de ciclobutanocarbonilo	170 mg
34	N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N ² ,N ² -dimetilglicinamida	3	200 mg de 6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (6) y de 116 mg de hidroccloruro de cloruro N,N-dimetilglicilo en diclorometano a reflujo	129 mg
35	2-etoxi-N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	7	200 mg de 6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (6) y de 101 mg de ácido etoxiacético y de 371 mg de HATU	223 mg
36	2-(ciclohexiloxi)-N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	7	200 mg de 6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (6) y de 154 mg de ácido (ciclohexiloxi)acético y de 371 mg de HATU	130 mg
37	6-{{6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	460 mg de 3-cloro-6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (37b) y de 347 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	400 mg
37b	3-cloro-6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,01 g de piridina-3-ol	408 mg
38	6-{{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	200 mg de 3-cloro-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (38b) y de 126 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	111 mg
38b	3-cloro-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	500 mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 950 mg de 3-(trifluorometoxi)fenol	216 mg
39	{3-{{3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}oxi}fenil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo	1a	550 mg de {3-[(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]fenil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo (39b) y de 315 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	131 mg
39b	{3-[(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]fenil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 2,21 g de (3-hidroxifenil)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo	1,43 g

40	N-(6-([6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida	3	330 mg de 6-([6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (37) y de 0,091 cm ³ de cloruro de ciclobutanocarbonilo	262 mg
41	N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida	9	225 mg de 2-cloro-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (9b) y de 0,40 cm ³ de morfolina	184 mg
42	N ² -ciclohexil-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida	9	225 mg de 2-cloro-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (9b) y de 0,40 cm ³ de ciclohexilamina	65 mg
43	N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-N ² -metil-N ² -[2-(morfolin-4-il)etil]glicinamida	9	243 mg de 2-cloro-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (9b) y de 425 mg de N-metil-2-(morfolin-4-il)etanamina	149 mg
44	2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	7	200 mg de 6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (6) y de 247 mg del hidrobromuro del ácido (4-etilpiperazin-1-il)acético y de 371 mg de HATU	154 mg
45	6-([6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	350 mg de 3-cloro-6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (45b) y de 257 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	85 mg
45b	3-cloro-6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,38 g de 3,5-difluorofenol	363 mg
46	6-([6-(3-aminofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	550 mg de {3-[(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]fenil}carbamato de 2-metilpropan-2-ilo (39b) y 315 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial) nota :el carbamato de 2-metilpropan-2-ilo se escinde en estas condiciones de operación.	137 mg
47	N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-N-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)glicinamida	9	243 mg de 2-cloro-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (9b) y de 400 mg de tetrahydro-2H-piran-4-amina	81 mg
48	N-[6-([6-(4-(trifluorometil)fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	85 mg de 6-([6-(4-(trifluorometil)fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (48b) y de 0,034 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	58 mg

48b	6-({6-[4-(trifluorometil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	350 mg de 3-cloro-6-[4-(trifluorometil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (45b) y de 231 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	109 mg
48c	3-cloro-6-[4-(trifluorometil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,29 g de 4-(trifluorometil)fenol	356 mg
49	N-[6-({6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida	3	144 mg de 6-({6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (38) y de 0,055 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	61 mg
50	N-[6-({6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida	3	84 mg de 6-({6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (50b) y de 0,040 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	71 mg
50b	6-({6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	550 mg de 3-cloro-6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (50c) y de 436 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	84 mg
50c	3-cloro-6-[(2-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,16 g de 2-metilpiridin-3-ol	734 mg
51	N-(6-({6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	75 mg de 6-({6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (45) y de 0,033 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	37 mg
52	acetato de 2-[(6-({6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2-oxoetilo	3	112 mg de 6-({6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (6) y de 0,107 cm ³ de acetato de 2-cloro-2-oxoetilo	62 mg
53	N-[6-({6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida	3	69 mg de 6-({6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (53b) y de 0,031 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	45 mg
53b	6-({6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	255 mg de 3-cloro-6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (53c) y de 202 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	69 mg
53c	3-cloro-6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	1 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,16 g de 6-metilpiridin-3-ol	260 mg
54	N-[6-({6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida	3	87 mg de 6-({6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (54b) y de 0,031 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	86 mg

	,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida		3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (54b) y de 0,024 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	
54b	6-((6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	155 mg de 3-cloro-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (54c) y de 93 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	91 mg
54c	3-cloro-6-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	189 mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 207 mg de 4-(morfolin-4-ilmetil)fenol (54d)	158 mg
54d	4-(morfolin-4-ilmetil)fenol	10d	185 mg de acetato de 4-(clorometil)fenilo y de 436 mg de morfolina	207 mg
55	(3-((3-((2-((ciclopropilcarbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il}sulfanil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi)fenil)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo	3	84 mg de [3-((3-((2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi)fenil]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo (39) y de 0,031 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	59 mg
56	N-(6-((6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	150 mg de 6-((6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (37) y de 0,070 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	143 mg
57	N-{6-((6-{3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	46 mg de 6-((6-{3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (57b) y de 0,105 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo 4 h a 50 °C	31 mg
57b	6-((6-{3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	103 mg de 3-cloro-6-{3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (57c) y de 60 mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	51 mg
57c	3-cloro-6-{3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	85 mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 110 mg de 3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenol (57d)	108 mg
57d	3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenol	10d	188 mg de 3-(bromometil)fenol (10e) y de 163 mg del hidroccloruro de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (comercial)	111 mg
58	N-{6-((6-{3-((dietilamino)metil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	46 mg de 6-((6-{3-((dietilamino)metil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (58b) y de 0,013 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	30 mg
58b	6-((6-{3-((dietilamino)metil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-	1a	160 mg de N-{3-((3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi)bencil}-N-etiletanamina (58c) y de 120 mg de tiocianato de 2-	157 mg

	il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina		amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	
58c	N-{3-[(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi]bencil}-N-etiletanamina	1b	148 mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y 169 mg de 3-[(dietilamino)metil]fenol (58d)	163 mg
58d	3-[(dietilamino)metil]fenol	10d	375 mg de 3-(bromometil)fenol (10e) y de 731 mg de dietilamina	188 mg
59	N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N ² ,N ² -dietilglicinamida	8	200 mg de 6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (45) y de 715 mg de la sal de sodio de la N,N-dietilglicina	127 mg
60	N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-hidroxiacetamida		510 mg de acetato de 2-[(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2-oxoetilo (52) y de 42 mg de hidrato de litina en condiciones similares a las descritas por T. G. Murali Dhar <i>et al</i> en J. Med. Chem. 2002 , <i>45</i> , 2127-2130	262 mg
61	2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	9	243 mg de 2-cloro-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (9b) y de 200 mg del hidrocloreto de 1-ciclopropil-piperazina (comercial) con trietilamina en N,N-dimetilformamida	242 mg
62	N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida	8	200 mg de 6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (45) y de 1,19 g de ácido (4-etilpiperazin-1-il)acético; (comercial)	144 mg
63	2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	8	142 mg de 6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (45) y de 683 mg de la sal de potasio del ácido (4-ciclopropilpiperazin-1-il)acético (63b)(o comercial)	65 mg
63b	sal de potasio del ácido (4-ciclopropilpiperazin-1-il)acético	§	2,1 g de ácido bromoacético y de 3 g de hidrocloreto de 4-ciclopropilpiperazina en condiciones similares a las descritas por D. T. Witiak <i>et.al.</i> ; J. Med. Chem. 1985, <i>28</i> , 1228	2,66 g
64	N-{6-[(6-{3-[(dietilamino)metil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	3	120 mg de 6-[(6-{3-[(dietilamino)metil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (58b) y de 20 mg de cloruro de acetilo	84 mg
65	N-{6-[(6-{3-[(dietilamino)metil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-	3	120 mg de 6-[(6-{3-[(dietilamino)metil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina (58b) y de 33 mg de cloruro de 2-	76 mg

	il)-2-metoxiacetamida		metoxiacetilo	
66	2-metoxi-N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida	3	135 mg de 6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (57b) y de 35 mg de cloruro de 2-metoxiacetilo	109 mg
67	6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina	1a	1,02 g de 3-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (67b) y de 1,12 g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial)	383 mg
67b	3-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina	1b	2 g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (comercial) y de 1,96 g de oxetan-3-ol	1,01 g
68	rac-2-(morfolin-4-il)-N-(6-{[6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida	8	250 mg de rac-6-{[6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (27) y de 939 mg de ácido morfolin-4-ilacético (comercial)	86 mg
69	N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida	8	150 mg de 6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (45) y de 508 mg de ácido morfolin-4-ilacético (comercial)	111 mg
70	rac-N ² ,N ² -dietil-N-(6-{[6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}glicinamida	8	250 mg de rac-6-{[6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (27) y de 991 mg de la sal de sodio de la N,N-dietilglicina (comercial)	48 mg
71	rac-2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida	8	250 mg de rac-6-{[6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (27) y de 655 mg del ácido (4-etilpiperazin-1-il)acético (comercial)	50 mg
72	rac-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}acetamida	8	198 mg de rac-6-{[6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (27) y de 619 mg de la sal de potasio del ácido (4-ciclopropilpiperazin-1-il)acético (63b) (o comercial)	83 mg
73	N-(6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	3	60 mg de 6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (67) y de 0,022 cm ³ de cloruro de ciclopropanocarbonilo	42 mg
74	2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-	8	150 mg de 6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina (67) y de 357 mg del ácido (4-etilpiperazin-1-	123 mg

	benzotiazol-2-il)acetamida		il)acético (comercial)	
75	2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-([6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	8	143 mg de 6-([6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-amina (67) y de 427 mg de la sal de potasio del ácido (4-ciclopropilpiperazin-1-il)acético (63b) (o comercial)	90 mg

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

Ej.	SM	RMN
11	[M+H] ⁺ : m/z 453; [M-H] ⁻ : m/z 451	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,20 (s, 3 H); 7,11 (dd ancho, J=2,2 y 8,5 Hz, 1 H); 7,16 (ddt, J=1,0 y 2,2 y 8,5 Hz, 1 H); 7,25 (td, J=2,2 y 10,0 Hz, 1 H); 7,30 (dd, J=1,9 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,43 (dt, J=7,1 y 8,6 Hz, 1 H); 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,91 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,39 (m extendido, 1 H)
12	[M+H] ⁺ : m/z 479; [M-H] ⁻ : m/z 477	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,92 a 1,00 (m, 4 H); 1,94 a 2,04 (m, 1 H); 7,12 (dd ancho, J=2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (ddt, J=1,0 y 2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,25 (td, J=2,3 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=1,9 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,43 (dt, J=6,8 y 8,3 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,90 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,69 (m extendido, 1 H)
13	[M+H] ⁺ : m/z 567; [M-H] ⁻ : m/z 565	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,36 a 2,46 (m, 6 H); 3,26 a 3,34 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,59 (m, 4 H); 6,78 (m ancho, 1 H); 7,18 a 7,26 (m, 3 H); 7,26 a 7,32 (m, 2 H); 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,50 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,82 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,89 (m extendido, 1 H)
13b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,78; [M+H] ⁺ : m/z 265;	
14	[M+H] ⁺ : m/z 581; [M-H] ⁻ : m/z 579	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,27 (s, 3 H); 2,41 (m, 6 H); 3,25 a 3,35 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,60 (m, 4 H); 6,78 (m ancho, 1 H); 7,00 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H); 7,19 (d ancho, J=10,3 Hz, 1 H); 7,23 a 7,31 (m, 2 H); 7,35 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,48 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,84 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,89 (m extendido, 1 H)
14b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,88; [M+H] ⁺ : m/z 279;	
15	[M+H] ⁺ : m/z 399; [M-H] ⁻ : m/z 401	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,55 (m, 2 H); 1,87 (m, 2 H); 3,41 (m, 2 H); 3,72 a 3,80 (m, 2 H); 4,91 (m, 1 H); 7,04 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,22 a 7,30 (m, 2 H); 7,61 (s, 2 H); 7,82 (d, J=1,0 Hz, 1 H); 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
15b	Tiempo de retención Tr (min) = 2,74; [M+H] ⁺ : m/z 255;	
16	[M+H] ⁺ : m/z 411; [M-	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 7,12 (dd, J=1,9 y 8,4 Hz, 1 H); 7,22 (d, J=8,4 Hz, 1 H); 7,24 a 7,38 (m, 5 H); 7,62



	H ⁻ : m/z 409	(d, J=1,9 Hz, 1 H); 7,64 (s ancho, 2 H); 8,44 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
17	[M+H] ⁺ : m/z 557; [M-H] ⁻ : m/z 555	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,52 (m, 2 H); 1,81 (m, 2 H); 2,35 a 2,45 (m, 6 H); 3,23 a 3,27 (m enmascarado, 2 H); 3,32 a 3,39 (m enmascarado, 2 H); 3,59 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,71 (m, 2 H); 4,86 (m, 1 H); 6,79 (s ancho, 1 H); 7,05 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,33 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,55 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,01 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,30 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,91 (s ancho, 1 H)
18	[M+H] ⁺ : m/z 584	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,96 (t, J=7,2 Hz, 3 H); 1,49 (m, 2 H); 1,76 (m, 2 H); 1,93 (t, J=9,5 Hz, 2 H); 2,28 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 2,41 (m, 6 H); 2,51 a 2,59 (m, 2 H); 3,24 a 3,28 (m enmascarado, 2 H); 3,59 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 4,61 (m, 1 H); 6,77 (s ancho, 1 H); 7,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,28 (dd, J=2,1 y 8,4 Hz, 1 H); 7,53 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,89 (s ancho, 1 H)
18b		Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3 H); 1,67 a 1,86 (m, 2 H); 2,03 a 2,12 (m, 2 H); 2,21 a 2,28 (m, 2 H); 2,35 (q, J=7,2 Hz, 2 H); 2,61 a 2,75 (m, 2 H); 5,01 (tt, J=4,1 y 8,2 Hz, 1 H); 7,10 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 8,27 (d, J=10,0 Hz, 1 H)
19	[M+H] ⁺ : m/z 469; [M-H] ⁻ : m/z 467	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,90 a 0,98 (m, 4 H); 1,51 (m, 2 H); 1,78 (m, 2 H); 1,97 (m, 1 H); 3,31 a 3,36 (m enmascarado, 2 H); 3,70 (m, 2 H); 4,84 (m, 1 H); 7,05 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,38 (dd, J=2,0 y 8,8 Hz, 1 H); 7,66 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,06 (d, J=1,2 Hz, 1 H); 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,68 (s ancho, 1 H)
20	[M+H] ⁺ : m/z 479; [M-H] ⁻ : m/z 477	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,92 a 1,00 (m, 4 H); 1,96 a 2,04 (m, 1 H); 7,18 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 7,22 a 7,32 (m, 3 H); 7,37 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,87 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,47 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 12,70 (m extendido, 1 H)
21	[M+H] ⁺ : m/z 493; [M-H] ⁻ : m/z 491	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,92 a 1,00 (m, 4 H); 1,96 a 2,03 (m, 1 H); 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H); 6,97 (dd, J=2,3 y 8,6 Hz, 1 H); 7,16 (dd, J=2,3 y 10,6 Hz, 1 H); 7,24 (t ancho, J=8,6 Hz, 1 H); 7,30 (dd, J=1,9 y 8,6 Hz, 1 H); 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,89 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,47 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,69 (m extendido, 1 H)
21b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,82; [M+H] ⁺ : m/z 425; [M-H] ⁻ : m/z 423	
22	[M+H] ⁺ : m/z 496; [M-H] ⁻ : m/z 494	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,89 (d, J=6,1 Hz, 4 H); 0,94 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 1,48 (m, 2 H); 1,75 (m, 2 H); 1,84 a 1,95 (m, 3 H); 2,26 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 2,52 a 2,57 (m enmascarado, 2 H); 4,58 (m, 1 H); 7,02 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J=1,8 y 8,4 Hz, 1 H); 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1 H); 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,62 (s, 1 H)
22b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,36; [M+H] ⁺ : m/z 428; [M+2H] ²⁺ : m/z 214,5 (pico base); [M-H] ⁻ : m/z 426	
23	[M+H] ⁺ : m/z 543; [M-	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,98 (m, 1 H); 2,17 (m, 1 H); 2,35 a 2,45 (m, 6 H); 3,22 a 3,28 (m enmascarado, 2

	H ⁻ : m/z 541	H); 3,59 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,66 a 3,85 (m, 4 H); 5,32 (m, 1 H); 6,78 (t, J=5,9 Hz, 1 H); 7,07 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,42 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,57 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,30 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,88 (s ancho, 1 H)
23b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,49; [M+H] ⁺ : m/z 241	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,05 a 2,18 (m, 1 H); 2,25 a 2,39 (m, 1 H); 3,78 (m, 1 H); 3,88 (m, 1 H); 3,94 (m, 2 H); 5,52 (m, 1 H); 7,12 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 8,29 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
24	[M+H] ⁺ : m/z 593; [M-H] ⁻ : m/z 591	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,36 a 2,45 (m, 6 H); 3,25 a 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,59 (m, 4 H); 6,12 (s, 2 H); 6,72 (dd, J=2,4 y 8,6 Hz, 1 H); 6,79 (m ancho, 1 H); 6,93 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 6,95 (d, J=2,4 Hz, 1 H); 7,27 a 7,33 (m, 2 H); 7,50 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,87 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,42 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,90 (m extendido, 1 H)
24b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,73; [M+H] ⁺ : m/z 291	
25	[M+H] ⁺ : m/z 617; [M-H] ⁻ : m/z 615	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,37 a 2,45 (m, 6 H); 3,24 a 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,59 (m, 4 H); 6,78 (m ancho, 1 H); 7,24 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,30 (dd, J=2,7 y 8,8 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,48 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,62 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 7,74 (d, J=2,7 Hz, 1 H); 7,84 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,92 (m extendido, 1 H)
25b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,98; [M+H] ⁺ : m/z 315	
26	[M+H] ⁺ : m/z 461; [M-H] ⁻ : m/z 459	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 7,13 (dd, J=2,0 y 8,4 Hz, 1 H); 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1 H); 7,34 (dd, J=2,7 y 8,8 Hz, 1 H); 7,38 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,64 (s, 2 H); 7,66 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 7,71 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 7,79 (d, J=2,7 Hz, 1 H); 8,47 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
27	[M+H] ⁺ : m/z 387; [M-H] ⁻ : m/z 385	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,02 (m, 1 H); 2,22 (m, 1 H); 3,69 a 3,86 (m, 4 H); 5,35 (m, 1 H); 7,06 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,34 (dd, J=2,0 y 6,6 Hz, 1 H); 7,62 (s, 2 H); 7,88 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
28	[M+H] ⁺ : m/z 588; [M-H] ⁻ : m/z 586	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,38 a 2,45 (m, 6 H); 3,22 a 3,35 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,60 (m, 4 H); 6,51 (m, 1 H); 6,77 (m ancho, 1 H); 6,91 (dd, J=2,3 y 8,6 Hz, 1 H); 7,21 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,33 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 7,34 a 7,37 (m, 2 H); 7,42 (dd, J=2,3 y 3,0 Hz, 1 H); 7,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,88 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,41 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 10,89 (m extendido, 1 H); 11,25 (m extendido, 1 H)
28b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,76; [M+H] ⁺ : m/z 286; [M-H] ⁻ : m/z 284	
29	[M+H] ⁺ : m/z 455; [M-H] ⁻ : m/z 453	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,95 (m, 4 H); 1,97 (m, 2 H); 2,15 (m, 1 H); 3,63 a 3,73 (m, 3 H); 3,78 (q, J=7,7 Hz, 1 H); 5,33 (m, 1 H); 7,08 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 7,46 (dd, J=2,1 y 8,4 Hz, 1 H); 7,69 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,11 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,67 (s ancho, 1 H)

30	[M+H] ⁺ : m/z 505; [M-H] ⁻ : m/z 503	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,90 a 1,00 (m, 4 H); 1,92 a 2,05 (m, 1 H); 6,09 (s, 2 H); 6,70 (dd, J=2,3 y 8,4 Hz, 1 H); 6,89 (d, J=8,4 Hz, 1 H); 6,92 (d, J=2,3 Hz, 1 H); 7,32 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,35 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,43 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,68 (m extendido, 1 H)
30b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,70; [M+H] ⁺ : m/z 437; [M-H] ⁻ : m/z 435	
31	[M+H] ⁺ : m/z 529; [M-H] ⁻ : m/z 527	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,90 a 0,99 (m, 4 H); 1,94 a 2,05 (m, 1 H); 7,24 a 7,30 (m, 2 H); 7,40 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,55 a 7,61 (m, 2 H); 7,71 (d, J=2,7 Hz, 1 H); 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,50 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,70 (m extendido, 1 H)
32	[M+H] ⁺ : m/z 500; [M-H] ⁻ : m/z 499	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,86 a 1,03 (m, 4 H); 1,94 a 2,06 (m, 1 H); 6,50 (t, J=2,2 Hz, 1 H); 6,90 (dd, J=2,2 y 8,6 Hz, 1 H); 7,25 (dd, J=1,9 y 8,6 Hz, 1 H); 7,30 a 7,36 (m, 2 H); 7,40 a 7,46 (m, 2 H); 7,55 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 11,24 (s ancho, 1 H); 12,69 (m extendido, 1 H)
32b	Tiempo de retención Tr (min) = 3,32; [M+H] ⁺ : m/z 432; [M-H] ⁻ : m/z 430	
33	[M+H] ⁺ : m/z 493; [M-H] ⁻ : m/z 491	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,76 a 1,89 (m, 1 H); 1,89 a 2,04 (m, 1 H); 2,07 a 2,33 (m, 4 H); 3,34 a 3,45 (m, 1 H); 7,12 (dd, J=2,3 y 8,4 Hz, 1 H); 7,17 (dt ancho, J=2,3 y 8,4 Hz, 1 H); 7,25 (td, J=2,3 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,43 (dt, J=6,9 y 8,4 Hz, 1 H); 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,25 (m extendido, 1 H)
34	[M+H] ⁺ : m/z 496; [M-H] ⁻ : m/z 494	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,30 (s, 6 H); 3,22 a 3,42 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 7,11 (dd, J=2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (dt, J=2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,24 (td, J=2,3 y 9,9 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=1,9 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 7,42 (dt, J=6,9 y 8,3 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,91 (d, J=1,9 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 11,93 (m muy extendido, 1 H)
35	[M+H] ⁺ : m/z 497; [M-H] ⁻ : m/z 495	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,17 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 3,56 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 4,24 (s, 2 H); 7,11 (dd, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (dt, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,24 (td, J=2,2 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,36 a 7,46 (m, 2 H); 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,29 (m extendido, 1 H)
36	[M+H] ⁺ : m/z 551; [M-H] ⁻ : m/z 549	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,11 a 1,36 (m, 5 H); 1,42 a 1,53 (m, 1 H); 1,68 (m, 2 H); 1,88 (m, 2 H); 3,36 a 3,44 (m, 1 H); 4,26 (s, 2 H); 7,11 (dd, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (dt, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,24 (td, J=2,2 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,37 a 7,46 (m, 2 H); 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,19 (m extendido, 1 H)
37	[M+H] ⁺ : m/z 394; [M-H] ⁻ : m/z 392	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 7,10 (dd, J=1,8 y 8,4 Hz, 1 H); 7,21 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,42 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,53

		(dd, J=4,8 y 8,4 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 7,64 (s, 2 H); 7,76 a 7,81 (m, 1 H); 8,47 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 8,59 (dd, J=1,2 y 4,6 Hz, 1 H); 8,63 (d, J=2,9 Hz, 1 H)
37b		Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 7,46 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 7,58 (ddd, J=0,5 y 4,7 y 8,3 Hz, 1 H); 7,90 (ddd, J=1,2 y 2,7 y 8,3 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 8,56 (dd, J=1,2 y 4,7 Hz, 1 H); 8,68 (d ancho, J=2,7 Hz, 1 H)
38	[M+H] $^+$: m/z 477; [M-H] $^-$: m/z 475	Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 7,19 (dd, J=1,9 y 8,5 Hz, 1 H); 7,24 (d, J=8,5 Hz, 1 H); 7,37 a 7,46 (m, 3 H); 7,58 (s ancho, 1 H); 7,63 a 7,75 (m, 4 H); 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
38b	Tiempo de retención Tr (min) = 4,12; [M+H] $^+$: m/z 331	
39	[M+H] $^+$: m/z 508; [M-H] $^-$: m/z 506	Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 1,48 (s, 9 H); 6,86 (d ancho, J=7,8 Hz, 1 H); 7,17 (dd, J=1,8 y 8,5 Hz, 1 H); 7,22 (d, J=8,5 Hz, 1 H); 7,28 a 7,40 (m, 3 H); 7,51 (s ancho, 1 H); 7,62 (s ancho, 2 H); 7,71 (d, J=1,8 Hz, 1 H); 8,42 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 9,59 (s ancho, 1 H)
39b	[M+H] $^+$: m/z 362; [M-H] $^-$: m/z 360	
40	[M+H] $^+$: m/z 476; [M-H] $^-$: m/z 474	Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 1,78 a 2,04 (m, 2 H); 2,11 a 2,34 (m, 4 H); 3,41 (m, 1 H); 7,27 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,38 a 7,46 (m, 2 H); 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,72 (dd, J=3,9 y 8,3 Hz, 1 H); 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,47 a 8,55 (m, 2 H); 8,58 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 12,27 (s ancho, 1 H)
41	[M+H] $^+$: m/z 538; [M-H] $^-$: m/z 536	Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 2,54 (m, 4 H); 3,34 (s, 2 H); 3,62 (m, 4 H); 7,11 (dd, J=2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (ddt, J=0,9 y 2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,25 (td, J=2,3 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,43 (dt, J=6,9 y 8,3 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,21 (m extendido, 1 H)
42	[M+H] $^+$: m/z 550; [M-H] $^-$: m/z 548	Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 1,00 a 1,29 (m, 5 H); 1,50 a 1,57 (m, 1 H); 1,61 a 1,72 (m, 2 H); 1,83 (m, 2 H); 2,46 (m parcialmente enmascarado, 1H); 3,52 (s, 2 H); 7,09 a 7,20 (m, 2 H); 7,23 a 7,30 (m, 2 H); 7,38 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,44 (dt, J=6,9 y 8,3 Hz, 1 H); 7,57 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,88 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,48 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
43	[M+H] $^+$: m/z 595; [M-H] $^-$: m/z 593	Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 2,35 a 2,46 (m, 9 H); 2,65 (t, J=6,1 Hz, 2 H); 3,39 (s, 2 H); 3,64 (m, 4 H); 7,11 (dd, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (dt, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,25 (td, J=2,2 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=1,7 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,42 (m, 1 H); 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,91 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,01 (m extendido, 1 H)
44	[M+H] $^+$: m/z 565; [M+2H] $^{2+}$: m/z 283 (pico base): [M-H] $^-$: m/z 563	Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6): 1,00 (t ancho, J=6,8 Hz, 3 H); 2,30 a 2,62 (m parcialmente enmascarado, 10 H); 3,34 (s, 2 H); 7,11 (dd, J=2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (dt, J=2,3 y 8,3 Hz, 1 H); 7,24 (td, J=2,3 y 10,0 Hz, 1 H); 7,32 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,43 (m, 1 H); 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,11 (m extendido, 1 H)

45	[M+H] ⁺ : m/z 429; [M-H] ⁻ : m/z 427	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 7,19 (s ancho, 2 H); 7,21 a 7,33 (m, 3 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,64 (s ancho, 2 H); 7,69 (s ancho, 1 H); 8,48 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
45b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,83; [M+H] ⁺ : m/z 283	
46	[M+H] ⁺ : m/z 408; [M-H] ⁻ : m/z 406	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 5,36 (s ancho, 2 H); 6,36 (dd, J=2,0 y 8,1 Hz, 1 H); 6,45 (t, J=2,0 Hz, 1 H); 6,54 (dd, J=2,0 y 8,1 Hz, 1 H); 7,11 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,20 a 7,33 (m, 3 H); 7,63 (s ancho, 2 H); 7,74 (d, J=1,8 Hz, 1 H); 8,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
47	[M+H] ⁺ : m/z 552; [M-H] ⁻ : m/z 550	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,22 a 1,34 (m, 2 H); 1,76 (m, 2 H); 2,68 (m, 1 H); 3,30 (m, 2 H); 3,52 (s, 2 H); 3,81 (m, 2 H); 7,12 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (dt, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,25 (td, J=2,0 y 10,0 Hz, 1 H); 7,30 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,44 (dt, J=6,9 y 8,3 Hz, 1 H); 7,59 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,90 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
48	[M+H] ⁺ : m/z 529; [M-H] ⁻ : m/z 527	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,89 a 1,01 (m, 4 H); 2,01 (m, 1 H); 7,25 (dd, J=1,8 y 8,7 Hz, 1 H); 7,37 a 7,47 (m, 3 H); 7,58 (d, J=8,7 Hz, 1 H); 7,66 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 7,83 (d, J=1,8 Hz, 1 H); 8,53 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,69 (s ancho, 1 H)
48b	[M+H] ⁺ : m/z 461; [M-H] ⁻ : m/z 459	
48c	Tiempo de retención Tr (min) = 0,93; [M+H] ⁺ : m/z 315	
49	[M+H] ⁺ : m/z 545; [M-H] ⁻ : m/z 543	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,86 a 1,01 (m, 4 H); 1,99 (m, 1 H); 7,24 a 7,35 (m, 3 H); 7,40 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,46 (s ancho, 1 H); 7,52 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 7,59 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,89 (s ancho, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,67 (m extendido, 1 H)
50	[M+H] ⁺ : m/z 476; [M-H] ⁻ : m/z 474	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,96 (m, 4 H); 1,98 (m, 1 H); 2,23 (s, 3 H); 7,17 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,25 (dd, J=5,1 y 8,1 Hz, 1 H); 7,45 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,57 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,61 (dd, J=1,6 y 8,2 Hz, 1 H); 7,79 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,42 (dd, J=1,7 y 4,6 Hz, 1 H); 8,50 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,67 (s ancho, 1 H)
50b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,48; [M+H] ⁺ : m/z 408; [M-H] ⁻ : m/z 406	
50c	Tiempo de retención Tr (min) = 0,37; [M+H] ⁺ : m/z 262	
51	[M+H] ⁺ : m/z 497; [M-H] ⁻ : m/z 495	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,91 a 1,00 (m, 4 H); 1,94 a 2,03 (m, 1 H); 7,11 a 7,25 (m, 3 H); 7,33 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,40 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,51 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 12,67 (m extendido, 1 H)
52	[M+H] ⁺ : m/z 511; [M-	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,14 (s, 3 H);

108

	H ⁻ : m/z 509	4,83 (s, 2 H); 7,11 (dd, J=2,1 y 8,5 Hz, 1 H); 7,15 (dt, J=2,1 y 8,5 Hz, 1 H); 7,24 (td, J=2,1 y 10,0 Hz, 1 H); 7,32 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,36 a 7,46 (m, 2 H); 7,64 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,64 (m extendido, 1 H)
53	[M+H] ⁺ : m/z 476; [M-H] ⁻ : m/z 474	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,96 (m, 4 H); 1,99 (m, 1 H); 2,51 (enmascarado, 3H); 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,26 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,41 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 7,55 (dd, J=2,8 y 8,4 Hz, 1 H); 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,86 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,40 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 8,48 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,68 (s ancho, 1 H)
53b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,51; [M+H] ⁺ : m/z 408; [M-H] ⁻ : m/z 406	
53c	Tiempo de retención Tr (min) = 0,40; [M+H] ⁺ : m/z 262	
54	[M+H] ⁺ : m/z 560; [M-H] ⁻ : m/z 558	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,89 a 1,00 (m, 4 H); 1,93 a 2,06 (m, 1 H); 2,33 (m, 4 H); 3,45 (s, 2 H); 3,52 a 3,59 (m, 4 H); 7,11 (d, J=8,6 Hz, 2 H); 7,17 a 7,26 (m, 3 H); 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,83 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 2,70 (m extendido, 1 H)
54b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,42; [M+H] ⁺ : m/z 492; [M-H] ⁻ : m/z 490	
54c	Tiempo de retención Tr (min) = 0,32; [M+H] ⁺ : m/z 346	
54d	Tiempo de retención Tr (min) = 0,3; [M+H] ⁺ : m/z 194; [M-H] ⁻ : m/z 192	
55	[M+H] ⁺ : m/z 576; [M-H] ⁻ : m/z 574	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,95 (m, 4 H); 1,44 (s, 9 H); 1,99 (m, 1 H); 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,23 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 7,33 (d, J=9,8 Hz, 3 H); 7,49 (s, 1 H); 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 8,44 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 9,56 (s, 1 H); 12,52 (m extendido, 1 H)
56	[M+H] ⁺ : m/z 462; [M-H] ⁻ : m/z 460	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,96 (m, 4 H); 2,00 (m, 1 H); 7,27 (dd, J=1,7 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 a 7,47 (m, 2 H); 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,72 (dt, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,87 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,50 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 8,53 (d, J=4,9 Hz, 1 H); 8,58 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 12,69 (, 1 H)
57	[M+H] ⁺ : m/z 572; [M-H] ⁻ : m/z 570	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,90 a 0,99 (m, 4 H); 1,55 (d ancho, J=9,8 Hz, 1 H); 1,73 (d ancho, J=9,8 Hz, 1 H); 1,94 a 2,05 (m, 1 H); 2,39 (d ancho, J=9,8 Hz, 1 H); 2,70 (d ancho, J=9,8 Hz, 1 H); 3,41 (s ancho, 1 H); 3,49 (dd, J=1,5 y 7,6 Hz, 1 H); 3,61 (d, J=14,0 Hz, 1 H); 3,67 (d, J=14,0 Hz, 1 H); 3,87 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 4,29 (s, 1 H); 7,10 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,21 a 7,30 (m, 3 H); 7,31 a 7,39 (m, 2 H); 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,84 (d,

		J=2,0 Hz, 1 H); 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,68 (m extendido, 1 H)
57b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,43; [M+H] ⁺ : m/z 504; [M-H] ⁻ : m/z 502	
57c	Tiempo de retención Tr (min) = 0,34; [M+H] ⁺ : m/z 358	
57d	Tiempo de retención Tr (min) = 0,16; [M+H] ⁺ : m/z 206	
58	[M+H] ⁺ : m/z 546; [M-H] ⁻ : m/z 544	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,93 (t, J=7,2 Hz, 6 H); 0,95 (m, 4 H); 1,97 a 2,04 (m, 1 H); 2,42 (q, J=7,2 Hz, 4 H); 3,45 (s, 2 H); 7,08 (dd ancho, J=2,0 y 8,2 Hz, 1 H); 7,19 a 7,26 (m, 2 H); 7,28 (dd, J=2,0 y 6 Hz, 1 H); 7,33 (t, J=8,2 Hz, 1 H); 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,84 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,68 (m extendido, 1 H)
58b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,46; [M+H] ⁺ : m/z 478; [M+2H] ²⁺ : m/z 239,5 (pico base) : [M-H] ⁻ : m/z 476	
58c	Tiempo de retención Tr (min) = 0,40; [M+H] ⁺ : m/z 332	
58d	Tiempo de retención Tr (min) = 0,22; [M+H] ⁺ : m/z 180	
59	[M+H] ⁺ : m/z 542; [M-H] ⁻ : m/z 540	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,00 (t, J=7,2 Hz, 6 H); 2,62 (q, J=7,2 Hz, 4 H); 3,40 (s, 2 H); 7,09 a 7,25 (m, 3 H); 7,33 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 11,79 (m extendido, 1 H)
60	[M+H] ⁺ : m/z 469; [M-H] ⁻ : m/z 467	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 4,19 (s ancho, 2 H); 5,49 (s ancho, 1 H); 7,11 (dd ancho, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (, J=1,0 y 2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,25 (td, J=2,2 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,42 (dt, J=6,9 y 8,3 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,09 (m extendido, 1 H)
61	[M+H] ⁺ : m/z 577; [M-H] ⁻ : m/z 575	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,26 (m, 2 H); 0,39 (m, 2 H); 1,61 (m, 1 H); 2,43 a 2,60 (m parcialmente enmascarado, 8 H); 3,31 (s ancho, 2 H); 7,11 (dd, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,16 (dt, J=2,2 y 8,3 Hz, 1 H); 7,25 (td, J=2,2 y 10,0 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,43 (dt, J=6,9 y 8,3 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,07 (m extendido, 1 H)
62	[M+H] ⁺ : m/z 583; [M-H] ⁻ : m/z 581	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,00 (t, J=6,8 Hz, 3 H); 2,28 a 2,62 (m parcialmente enmascarado, 10 H); 3,34 (s, 2 H); 7,10 a 7,26 (m, 3 H); 7,34 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,41 (d,

		J=9,8 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 11,88 (m extendido, 1 H)
63	[M+H] ⁺ : m/z 595; [M+2H] ²⁺ : m/z 298 (pico base) : [M-H] ⁻ : m/z 593	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,23 a 0,30 (m, 2 H); 0,35 a 0,44 (m, 2 H); 1,61 (m, 1 H); 2,40 a 2,60 (m parcialmente enmascarado, 8 H); 3,31 (s, 2 H); 7,08 a 7,24 (m, 3 H); 7,33 (dd, J=1,7 y 8,6 Hz, 1 H); 7,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,10 (m extendido, 1 H)
63b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,1 ; [M+H] ⁺ : m/z 185	
64	[M+H] ⁺ : m/z 520; [M-H] ⁻ : m/z 518	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,93 (t, J=7,1 Hz, 6 H); 2,19 (s, 3 H); 2,43 (q, J=7,0 Hz, 4 H); 3,46 (s, 2 H); 7,08 (dd, J=1,7 y 8,1 Hz, 1 H); 7,21 a 7,38 (m, 5 H); 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,86 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,37 (m extendido, 1 H)
65	[M+H] ⁺ : m/z 550; [M-H] ⁻ : m/z 548	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,93 (t, J=7,1 Hz, 6 H); 2,43 (q, J=7,1 Hz, 4 H); 3,37 (s, 3 H); 3,46 (s, 2 H); 4,19 (s, 2 H); 7,03 a 7,10 (m, 1 H); 7,21 a 7,34 (m, 4 H); 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,87 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,34 (m extendido, 1 H)
66	[M+H] ⁺ : m/z 576; [M-H] ⁻ : m/z 574	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,55 (d ancho, J=9,3 Hz, 1 H); 1,73 (dd, J=2,0 y 9,3 Hz, 1 H); 2,39 (d, J=9,9 Hz, 1 H); 2,70 (dd, J=1,7 y 9,9 Hz, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,41 (s ancho, 1 H); 3,49 (dd, J=1,7 y 7,6 Hz, 1 H); 3,61 (d, J=14,0 Hz, 1 H); 3,67 (d, J=14,0 Hz, 1 H); 3,87 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 4,20 (s, 2 H); 4,29 (s ancho, 1 H); 7,03 a 7,13 (m, 1 H); 7,22 a 7,34 (m, 4 H); 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,87 (d, J=1,7 Hz, 1 H); 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,38 (m extendido, 1 H)
67	[M+H] ⁺ : m/z 373; [M-H] ⁻ : m/z 371	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 4,53 (m, 2 H); 4,81 (m, 2 H); 5,40 a 5,55 (m, 1 H); 7,17 (d, J=10,3 Hz, 1 H); 7,22 a 7,36 (m, 2 H); 7,61 (s ancho, 2 H); 7,82 (s ancho, 1 H); 8,34 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
67b	Tiempo de retención Tr (min) = 0,41; [M+H] ⁺ : m/z 227	
68	[M+H] ⁺ : m/z 514; [M-H] ⁻ : m/z 512	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,91 a 2,05 (m, 1 H); 2,08 a 2,20 (m, 1 H); 2,53 (m, 4 H); 3,34 (s, 2 H); 3,58 a 3,63 (m, 4 H); 3,65 a 3,82 (m, 4 H); 5,30 (m, 1 H); 7,08 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,47 (dd, J=2,1 y 8,6 Hz, 1 H); 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,12 (d, J=2,1 Hz, 1 H); 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,16 (m extendido, 1 H)
69	[M+H] ⁺ : m/z 556; [M-H] ⁻ : m/z 554	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 2,53 (m, 4 H); 3,32 (s, 2 H); 3,56 a 3,63 (m, 4 H); 7,12 a 7,24 (m, 3 H); 7,32 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,47 a 13,46 (m muy extendido, 1 H)
70	[M+H] ⁺ : m/z 500	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 1,00 (t, J=7,1 Hz, 6 H); 1,90 a 2,03 (m, 1 H); 2,07 a 2,22 (m, 1 H); 2,62 (q, J=7,1 Hz, 4 H); 3,40 (s, 2 H); 3,63 a 3,84 (m, 4 H); 5,29 (m, 1 H); 7,08 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,47 (dd, J=2,0 y 8,3 Hz, 1 H); 7,69 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,11 (m

		extendido, 1 H)
71	[M+H] ⁺ : m/z 541; [M+2H] ²⁺ : m/z 271 (pico base) : [M-H] ⁻ : m/z 539	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,98 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 1,92 a 2,03 (m, 1 H); 2,10 a 2,22 (m, 1 H); 2,31 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 2,22 a 2,48 (m ancho parcialmente enmascarado, 8 H); 3,30 (s parcialmente enmascarado, 2 H); 3,64 a 3,84 (m, 4 H); 5,30 (m, 1 H); 7,08 (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); 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 11,96 (m extendido, 1 H)
72	[M+H] ⁺ : m/z 553; [M+2H] ²⁺ : m/z 277 (pico base) : [M-H] ⁻ : m/z 551	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,22 a 0,30 (m, 2 H); 0,36 a 0,43 (m, 2 H); 1,54 a 1,64 (m, 1 H); 1,90 a 2,03 (m, 1 H); 2,06 a 2,19 (m, 1 H); 2,40 a 2,60 (m ancho parcialmente enmascarado, 8 H); 3,36 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,64 a 3,83 (m, 4 H); 5,30 (m, 1 H) 7,08 (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); 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,51 a 13,65 (m muy extendido, 1 H)
73	[M+H] ⁺ : m/z 441; [M-H] ⁻ : m/z 439	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,90 a 0,98 (m, 4 H); 1,94 a 2,04 (m, 1 H); 4,47 (m, 2 H); 4,71 (m, 2 H); 5,39 a 5,48 (m, 1 H); 7,19 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,44 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,69 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,37 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,68 (m extendido, 1 H)
74	[M+H] ⁺ : m/z 527; [M+2H] ²⁺ : m/z 264 (pico base) : [M-H] ⁻ : m/z 525	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,97 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 2,30 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 2,32 a 2,57 (m ancho parcialmente enmascarado, 8 H); 3,31 (s, 2 H); 4,46 (m, 2 H); 4,70 (m, 2 H); 5,42 (m, 1 H); 7,20 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,44 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,38 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,03 (m extendido, 1 H)
75	[M+H] ⁺ : m/z 539; [M+2H] ²⁺ : m/z 270 (pico base) : [M-H] ⁻ : m/z 537	Espectro RMN ¹ H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆): 0,23 a 0,29 (m, 2 H); 0,35 a 0,42 (m, 2 H); 1,60 (m, 1 H); 2,40 a 2,60 (m ancho parcialmente enmascarado, 8 H); 3,31 (s, 2 H); 4,46 (m, 2 H); 4,70 (m, 2 H); 5,42 (m, 1 H); 7,20 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,44 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,38 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,09 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 76: Composición farmacéutica

Se han preparado comprimidos que responden a la siguiente fórmula:

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

Ejemplo 77: Composición farmacéutica

Se han preparado comprimidos que responden a la siguiente fórmula:

- 10 Producto del ejemplo 5 0,2 g
- Excipiente para un comprimido c. s. p. 1 g
(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Los ejemplos 2 y 5 se toman a título de ejemplos de preparación farmacéutica, pudiendo realizarse esta preparación, si se desea, con otros productos de los ejemplos de la presente solicitud.

Parte farmacológica:

5 Protocolos experimentales

1) Expresión y Purificación de 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 final de los baculovirus se ensaya para la expresión de la proteína de interés.

Después de infectar durante 72 h 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.

15 Purificación:

Los sedimentos celulares se ponen en suspensión en el tampón de lisis (tampón A [HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 250 mM, 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 después se lisan mecánicamente utilizando un aparato de tipo « Dounce ».

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

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

Después de la escisión enzimática de la etiqueta de Histidina, la proteína se reinyecta sobre una nueva columna de cromatografía IMAC Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow TM, GE HealthCare) equilibrada con Tampón A. Las fracciones eluidas con un gradiente de tampón B y que contienen la proteína de interés después de electroforesis (SDS PAGE), se reúnen finalmente y se conservan a -80°C.

Para la producción de la proteína autofosforilada, las fracciones anteriores se incuban 1 h a temperatura ambiente después de añadir ATP 2 mM, MgCl₂ 2 mM y Na₃VO₄ 4 mM. Después de parar la reacción con EDTA 5 mM, la mezcla de reacción se inyecta sobre una columna desaladora HiPrep (GE HealthCare) previamente equilibrada en tampón A + Na₃VO₄ 4 mM, las fracciones que contienen la proteína de interés (análisis SDS PAGE) se reúnen 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 y C

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

En un volumen final de 50 µl de reacción enzimática, se incubaba MET 5 nM final en presencia de la molécula a ensayar (para un intervalo de concentraciones finales de 0,17 nM a 10 µM, DMSO al 3 % final) en tampón MOPS 10 mM pH 7,4, DTT 1 mM, Tween 20 al 0,01%. La reacción se inicia por la disolución de los sustratos para obtener las concentraciones finales de poli-(GAT) 1 µg/ml, ATP 10 µM y MgCl₂ 5 mM. Después de una incubación de 10 min a temperatura ambiente, la reacción se para mediante una mezcla de 30 µl para obtener una solución final de Hepes 50 mM pH 7,5, fluoruro de potasio 500 mM, BSA al 0,1 % y EDTA 133 mM 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 la fórmula (I) de los ejemplos de la parte experimental son tales que CI₅₀ es inferior a 500 nM y especialmente a 100 nM.

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

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

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

- 5 Dilución de los productos: Disolución madre a 10 mM en DMSO puro - Intervalo de 10 mM 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 30 nM.

- 10 Al término de la incubación, eliminar delicadamente el sobrenadante y lavar con 200 μ l de PBS. Después introducir 100 μ l de tampón de lisis directamente en los pocillos en hielo e incubar a 4 °C durante 30 minutos. Tampón de lisis: Tris 10 mM, HCl pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, Triton X-100 al 1 %, glicerol al 10 %, SDS al 0,1 %, desoxicolato al 0,5 %, NaF 20 mM, Na₃VO₄ 2 mM, PMSF 1 mM y mezcla de antiproteasas.

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

b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281

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

- 20 Lavar 4 veces los pocillos con 400 μ l de tampón de lavado del kit. Incubar con 100 μ l de anticuerpos anti-fosfoMET durante 1 h a temperatura ambiente.

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

- 25 Lavar 4 veces los pocillos con 400 μ l de tampón de lavado del kit. Poner 100 μ L de cromógeno e incubar 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente.

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

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

- 30 Las células se siembran en placas Cytostar de 96 pocillos en 180 μ l durante 4 horas a 37 °C y 5 % de CO₂: Las células HCT116 a razón de 2500 células por pocillo en

medio DMEM + 10 % de suero de ternera fetal + 1 % de L-Glutamina y las células MKN45 a razón de 7500 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 solución 20 veces concentrada según el método de dilución citado para ELISA. Los productos se ensayan a 10 concentraciones por duplicado de 10000 nM a 0,3 nM con un paso de 3.

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

10 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 la fórmula (I) de los ejemplos de la parte experimental son tales que tienen una CI50 inferior a 10 microM y especialmente a 1 microM.

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

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

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

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

Tabla de resultados farmacológicos :

número de ej.	ensayo A	ensayo B	ensayo C
1	++	++	++
2	++	++	++
3	++	++	++
4	++	++	++
5	++	++	++
6	++	++	++
7	++	++	++
8	++		++
9	++	++	++
10	++	++	++
11	++	++	++
12	++	++	++
13	++	++	++
14	++	++	++
15	+		++
16	++	+	++
17	++	++	++
18	++	+	
19	++	++	++
20	++	++	++
21	++	++	++
22	++	++	++
23	++	++	++
24	++	++	++
25	++	++	++
26	++	+	++
27	+		++
28	++	+	++
29	++	++	++
30	++	++	++
31	++	++	++

114

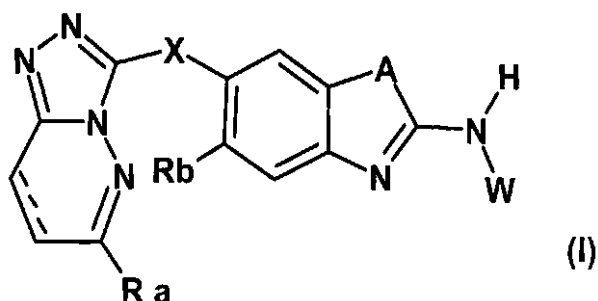
32	++	++	++
33	++	++	++
34	++	++	++
35	++	++	++
36	++		++
37	++		++
38	++	+	++
39	++		++
40	++	+	++
41	++	++	++
42	++	++	++
43	++	++	++
44	++	++	++
45	++	++	++
46	++	+	++
47	++	++	++
48	+		++
49	++	++	++
50	++	++	++
51	++	++	++
52	++	+	++
53	++	+	++
54	++	+	++
55	++	+	++
56	++	++	++
57	++	++	++
58	++	++	++
59	++	+	++
60	++	++	++
61	++	++	++
62	++	++	++
63	++	++	++
64	++	++	++

115-

65	+	+	++
66	++	+	++
67	+		++
68	++	+	++
69	++	++	++
70	+	+	++
71	++	+	++
72	++	++	++
73	++	++	++
74	+		++
75	+		++

REIVINDICACIONES

1) Productos de la fórmula (I):



en la que

5 --- representa un enlace sencillo o doble ;

Rb representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

Ra representa un radical -O-Z-Rc en el que:

10 Z representa un enlace sencillo o un radical alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o un átomo de halógeno;

Rc representa un radical cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

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

20 - un radical cicloalquilo, o un radical alquilo, opcionalmente sustituido con un radical NR₃R₄, alcoxi, -O-cicloalquilo, -O-CO-R₅, 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 ;

25 - 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 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
- 5 tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, pudiendo estar el eventual S opcionalmente en forma de SO o SO₂; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;
- con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representando un átomo de hidrógeno, un
- 10 radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NHAik, N(Alk)₂, fenilo opcionalmente sustituido; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al
- 15 que están unidos, un radical cíclico que tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, pudiendo estar el eventual S opcionalmente en la forma de SO o SO₂; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;
- 20 estando todos los radicales definidos anteriormente alquilo, alcoxi, -O-cicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo 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, -OR₅ -COOH,
- 25 COOR₅, -CONH₂, CONHR₅, NH₂, NHR₅, NR₅R₅', -NH-CO-R₅, -NHCOOR₅ y los radicales alquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH₂-heterocicloalquilo, fenilo, CH₂-fenilo, CO-fenilo, heteroarilo y S-heteroarilo, representa un arilo opcio en estos últimos radicales, los radicales alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos
- 30 con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHAik y N(alk)₂ ;

estando además todos los radicales definidos anteriormente, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, opcionalmente sustituidos con un radical Si(alk)_3 ;

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

alk representa un radical alquilo que tiene como máximo 4 átomos de carbono ;
entendiéndose que:

10 i) cuando Rb representa hidrógeno y Z representa un enlace sencillo, entonces Rc no representa un radical cicloalquilo; et ii) cuando Rb representa hidrógeno y Z representa un radical alquilenos, entonces Rc no representa un radical heterocicloalquilo;

15 estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

2) Los productos de la fórmula (I) tal como se han definido en la reivindicación 1, en la que

--- representa un enlace sencillo o doble ;

20 Ra representa un radical -O-Z-Rc en el que Z representa un enlace sencillo y Rc representa un arilo opcionalmente sustituido ;

Rb representa un átomo de hidrógeno o de flúor ;

X representa S, SO o SO₂;

A representa NH o S;

25 W representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos 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, -O-cicloalquilo, -O-CO-R5, hidroxil, 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 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 tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, pudiendo estar el eventual S opcionalmente en la forma de SO o SO₂; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;
- con R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representando un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NH₂, NHA_{lk}, N(A_{lk})₂ o fenilo opcionalmente sustituido ; o bien R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, pudiendo estar el eventual S opcionalmente en la forma de SO o SO₂; estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;
- estando todos los radicales definidos anteriormente alquilo, alcoxi, -O-cicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo 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, -OR₅, NH₂, NHA_{lk}, N(alk)₂ 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 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y N(alk)₂ ;

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

- 5 estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

- 3) Los productos de la fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las
10 reivindicaciones, en la que --- , Ra, Rb 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:

- 15 - un radical cicloalquilo o un radical alquilo opcionalmente sustituido con un radical NR₃R₄, alcoxi, -O-cicloalquilo, -O-CO-R₅, 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
20 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
25 R₁ y R₂ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

- con NR₃R₄ tal, que R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un átomo de
30 hidrógeno, un radical alquilo o un radical heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo o NH₂, NHalk, N(Alk)₂, o bien R₃ y R₄ forman con el

átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que tiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

- 5 estando todos los radicales alquilo, alcoxi, -O-cicloalquilo, 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, O-cicloalquilo, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los
- 10 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 tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, NHalk y
- 15 N(alk)₂ ;

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

- 20 **4)** Los productos de la fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones, en la que --- , Ra, Rb y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las otras reivindicaciones y:

A representa NH o S;

- 25 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 o O-(CH₂)_n-fenilo, con el fenilo opcionalmente sustituido y n representa un número entero de 1 a 2 ;

- 30 - 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 NR_3R_4 , o bien R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que tiene opcionalmente uno o varios heteroátomos distintos elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido ;

- 5 con NR_3R_4 tal, que R_3 y R_4 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_3 y R_4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegidos entre O, S, N y NH, estando este radical, incluido el NH opcional que contiene, opcionalmente sustituido;
- 10 estando todos los radicales cicloalquilo, heterocíclico 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, O-cicloalquilo, NH_2 , NHalk , N(alk)_2 y los radicales alquilo y fenilo, estando estos
- 15 últimos ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , NHalk y N(alk)_2 ;

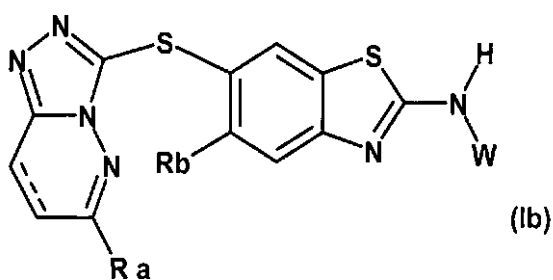
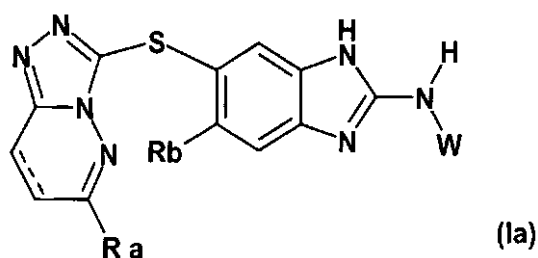
estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los

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

- 5) Los productos de la fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones, en la que A representa NH, siendo elegidos los sustituyentes --- , Ra, Rb, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una
- 25 cualquiera de las otras reivindicaciones, estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).
- 30 6) Los productos de la fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones, en la que A representa NH, siendo elegidos los sustituyentes --- , Ra, Rb, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una

cualquiera de las otras reivindicaciones, estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

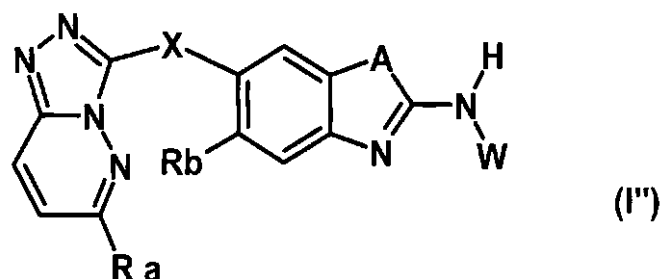
7) Los productos de la fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las otras reivindicaciones, que responden a la fórmula (Ia) o (Ib) :



en las que --- , Ra, Rb, y W son elegidos entre los significados indicados en una cualquiera de las otras reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (Ia) y (Ib) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, 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).

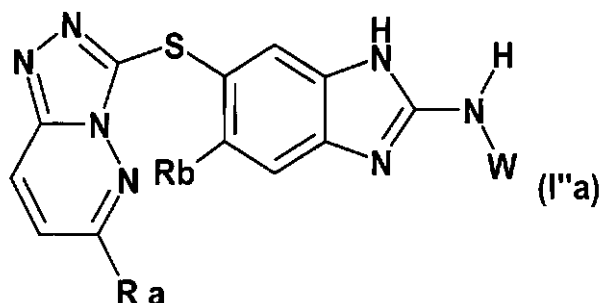
8) Los productos de la fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones, en la que --- representa un enlace doble que responden a los productos de la fórmula (I'') :



en la que los sustituyentes Ra, Rb, X, A y W tienen uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o que se indican más adelante,

estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

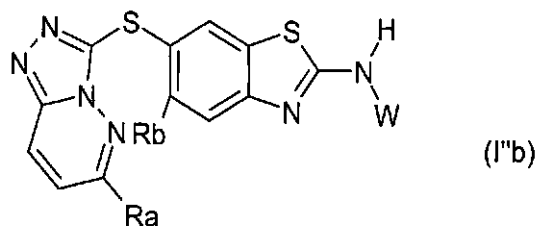
- 5 **9)** Los productos de la fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones, en la que $\equiv$ representa un enlace doble que responden a los productos de la fórmula (I') :



en la que Ra, Rb, y W son elegidos entre uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o que se indican más adelante,

- 10 estando dichos productos de la fórmula (I'a) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I'a).

- 15 **10)** Los productos de la fórmula (I) tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones, en la que $\equiv$ representa un enlace doble que responden a los productos de la fórmula (I'') :



en la que Ra, Rb y W son elegidos entre uno cualquiera de los significados indicados anteriormente o que se indican más adelante,

- 20 estando dichos productos de la fórmula (I'b) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I'b).

11) Productos de la fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones, en la que:

— representa un enlace sencillo o doble

5 Ra representa un radical -O-fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno ;

Rb representa un átomo de hidrógeno ;

X representa S;

A representa S;

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

10 - un radical cicloalquilo, o un radical alquilo ;

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

15 estando dichos productos de la fórmula (I) en todas las formas posibles de isómeros, racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (I).

20 12) La presente invención tiene así por objeto los productos de la fórmula (I) tales como los definidos anteriormente o que se definen más adelante, que responden a las siguientes fórmulas:

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

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

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

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

- 1-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)[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-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina
- N-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida
- 5 - N²,N²-dietil-N-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- N²-ciclopropil-N-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- N-[6-({6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
- 10 - N-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-(6-[[6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 15 - 1-(6-[[6-(4-fluorofenoxi)[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-(3-fluoro-4-metilfenoxi)[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-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina
- 20 - 6-[[6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina
- 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-[[6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)urea
- 25 - 1-[6-({6-[(1-etilpiperidin-4-il)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-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-[[6-(4-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 30

- N-(6-{[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-[6-{[6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 5 - 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea
- 1-(6-{[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea
- 10 - 1-(6-{[6-(3,4-diclorofenoxi)][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-(3,4-diclorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 15 - 1-(6-{[6-(1H-indol-6-iloxi)][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-(tetrahidrofuran-3-iloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 20 - N-(6-{[6-(3,4-diclorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-{[6-(1H-indol-6-iloxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 25 - N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida
- N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dimetilglicinamida
- 2-etoxi-N-(6-{[6-(3-fluorofenoxi)][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 30

128

- 2-(ciclohexiloxi)-N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 6-{{6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 5 - 6-{{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- [3-{{3-{{2-amino-1,3-benzotiazol-6-il}sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il}oxi)fenil]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- N-(6-{{6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanocarboxamida
- 10 - N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida
- N²-ciclohexil-N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- 15 - N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N²-metil-N²-[2-(morfolin-4-il)etil]glicinamida
- 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 6-{{6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- 20 - 6-{{6-(3-aminofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- N-(6-{{6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-N~2~-(tetrahidro-2H-piran-4-il)glicinamida
- 25 - N-[6-{{6-[4-(trifluorometil)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-[6-{{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-[6-{{6-{{2-metilpiridin-3-il}oxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il}sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 30

- N-(6-([6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- acetato de 2-([6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2-oxoetilo
- 5 - N-[6-([6-([6-(metilpiridin-3-il)oxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-[6-([6-([4-(morfolin-4-ilmetil)fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- (3-([3-([2-([ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]oxi)fenil)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo
- 10 - N-(6-([6-(piridin-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-{6-([6-([3-([1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 15 - N-{6-([6-([3-([dietilamino)metil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- N-(6-([6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-N²,N²-dietilglicinamida
- N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-hidroxiacetamida
- 20 - 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-([6-(3-fluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-(6-([6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida
- 25 - 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-([6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-{6-([6-([3-([dietilamino)metil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-{6-([6-([3-([dietilamino)metil]fenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida
- 30

- 2-metoxi-N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-
ilmetil]fenoxi}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-
amina
- 5 - 2-(morfolin-4-il)-N-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-
il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-(6-{[6-(3,5-difluorofenoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-
benzotiazol-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamida
- N²,N²-dietil-N-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-
10 il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)glicinamida
- 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-
3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-
b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 15 - N-(6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-
il)ciclopropanocarboxamida
- 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-
il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-(6-{[6-(oxetan-3-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-
20 il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

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

13) Un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones.

25 **14)** Un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en los que A representa NH.

15) Un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en los que A representa
30 S.

16) Como medicamentos, los productos de la 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 farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I).

5 **17)** Como medicamentos, los productos de la 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 farmacéuticamente aceptables de dichos productos de la fórmula (I).

10 **18)** Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de la 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.

15 **19)** La utilización de los productos de la 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 quinasa MET y de sus formas mutantes.

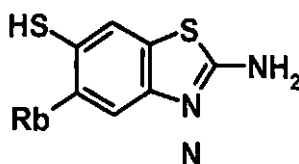
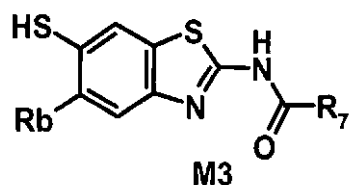
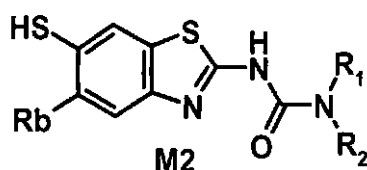
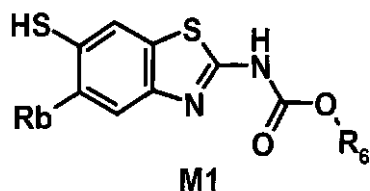
20) La utilización tal como se ha definido en la reivindicación **19**, en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

20 **21)** La utilización tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones **19** o **20**, en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

25 **22)** La utilización de un producto de la 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 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.

30 **23)** La utilización de un producto de la 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.

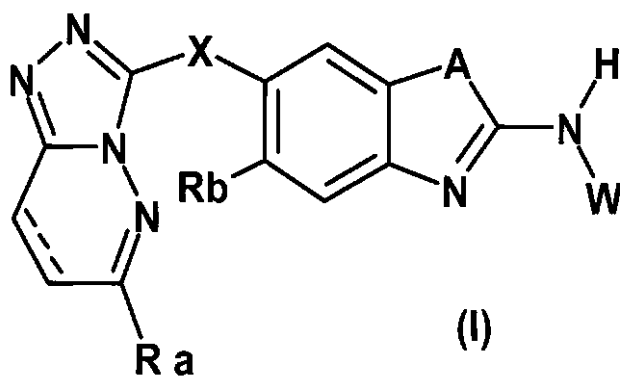
- 24)** La utilización según la reivindicación **23**, destinada al tratamiento de tumores sólidos o líquidos.
- 25)** La utilización según la reivindicación **23** o **24**, destinada al tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.
- 5 26)** La utilización según una o varias de las 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
- 10 cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.**
- 27)** La utilización de los productos de la fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones **1** a **12**, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.
- 15 28)** La utilización de los productos de la 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)** Los productos de la fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **12**, como inhibidores de las quinasas.
- 20 30)** Los productos de la fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **12**, como inhibidores de MET.
- 31)** Como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de las fórmulas M1, M2, M3 y N en las que Rb representa un átomo de flúor F, tales como los definidos a continuación:



en los que los grupos CONR1R2, CO2R6 y COR7, que constituyen W, pueden tomar los valores de W tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para los productos de las fórmulas (I') y (I''), cuando $W \neq H$.

Resumen:

La invención se refiere a los nuevos productos de fórmula (I) en la que --- representa un enlace sencillo o doble; Ra representa -O-Z-Rc en el que Z es un enlace sencillo o alquileo opcionalmente sustituido y Rc representa cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos ; Rb representa H o F ; de forma que si Rb es H, entonces Rc no es cicloalquilo cuando Z es un enlace sencillo y Rc no es heterocicloalquilo cuando Z es alquileo ; X representa S, SO o SO₂; A representa NH o S; W representa H, alquilo, cicloalquilo o COR en el que R representa cicloalquilo; alquilo; alcoxi; O-fenilo ; -O-(CH₂)_n-fenilo con n= 1 a 4 ; o NR₁R₂ en el que R₁ representa H o alk y R₂ representa H, cicloalquilo o alquilo; o bien R₁, R₂ forman con N un ciclo que tiene opcionalmente O, S, N y/o NH; estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos; estando estos productos en todas las formas de isómeros y sales, como medicamentos, principalmente como inhibidores de MET.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050178

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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2010

Date of mailing of the international search report

10/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

13b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050178

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 HENGMAO [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; HOF) 6 December 2007 (2007-12-06) claim 1	1-31
A,P	WO 2009/056692 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALBERT EVA [FR]; BACQUE ERIC [FR]; NEMECEK CONCEP) 7 May 2009 (2009-05-07) claim 1	1-31

137

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050178

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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050178

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 (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 20 avril 2010		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 10/05/2010
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Samsam Bakhtiary, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050178

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
A,P	WO 2009/056692 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALBERT EVA [FR]; BACQUE ERIC [FR]; NEMECEK CONCEP) 7 mai 2009 (2009-05-07) revendication 1 -----	1-31

140

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050178

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

(41

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050178

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) 27 juin 2011 (27.06.2011)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009-006	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2010/050178	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04 février 2010 (04.02.2010)

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

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

142

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050178

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) 27 juin 2011 (27.06.2011)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009-006	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2010/050178	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04 février 2010 (04.02.2010)

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

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

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

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

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

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

3. Observations complémentaires, le cas échéant :
La personne mentionnée au cadre 2 a été ajoutée à la demande internationale comme déposant pour tous les états désignés et inventeurs pour les Etats Unis d'Amérique seulement-

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 Drabi Ahmed e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03
--	---

143

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050178

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) 27 juin 2011 (27.06.2011)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009-006	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2010/050178	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 Drabi Ahmed
n° de télécopieur +41 22 338 87 20	e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03

SOBRE DE ARTE

145

146

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073145
		Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

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	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO VR. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	118.000.00 118.000.00
			\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-099127- -00000-0000
Fecha: 2011-08-05 11:45:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

0010 00751-841-018-3

147

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073161

Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

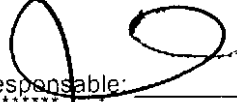
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099127- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:45:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

Colo 00751 - 841 - 018 - 3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pls 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 29 de 2011 - 14:08:02

1478

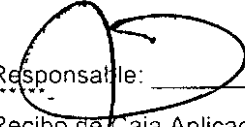
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073168
		Bogotá D.C., Julio 29 de 2011 - 14:07:58

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	411764161	29/07/2011	2.830.000.00

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

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-099127- -00000-0000
Fecha: 2011-08-05 11:45:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

COLO: 00751-841-018-3

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

149

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0073896
		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	BANCC DE BOGOTA	062754387	411764150	01/08/2011	41.188.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	1609 S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	87.000.00
				87.000.00
				\$87.000.00

SON: **OCHENTA Y SIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-099127- -00000-0000
Fecha: 2011-08-05 11:45:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

COLO 00751-841-018-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

150

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073973

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. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1623 TASA ANUAL C. RECARGO AÑOS 13 a 16 PARA MANTENIMIENTO DE	927.000.00
				927.000.00
				\$927.000.00

SON: **NOVECIENTOS VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-099127-00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:45:40 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

0010: 00751-8211-018-3

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 - 07:44:05



No. 11-099127- -00000-0000

Fecha: 2011-08-05 11:45:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE I

- ☐ 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 ☐