



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 472**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08865961 .0**
96 Fecha de presentación : **25.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2220070**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

54 Título: **Derivados de 2-bencilpiridazinona como inhibidores de la met-quinasa.**

30 Prioridad: **21.12.2007 DE 10 2007 061 963**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.07.2011

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Dorsch, Dieter;**
Schadt, Oliver;
Stieber, Frank y
Blaukat, Andree

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 362 472 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-bencilpiridazinona como inhibidores de la met-quinasa

Campo de la invención

5 La presente invención se basa en la tarea de hallar nuevos compuestos con características valiosas, especialmente aquellas que pueden ser utilizadas para la obtención de medicamentos.

La presente invención comprende compuestos y la utilización de compuestos en los cuales juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, especialmente, de las tirosinquinasa y/o serin/treoninquinasa, asimismo, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como la utilización de los compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas a la quinasa.

10 La presente invención comprende, especialmente, compuestos y la utilización de compuestos en los cuales juega un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de la met-quinasa.

15 Uno de los mecanismos principales a través de los cuales se provoca la regulación celular es a través de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, que, a su vez, modulan recorridos bioquímicos en la célula. La fosforilización de proteína representa un desarrollo a través del cual las señales intracelulares son propagadas de molécula a molécula, lo cual tiene como resultado, finalmente, una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y a menudo se superponen, como se desprende de la presencia de muchas proteínas quinasas y también fosfatasa. La fosforilización de proteínas se presenta, predominantemente, en radicales de serina, treonina o tirosina, y las proteínas quinasas se clasificaron por ello según la especificidad del lugar de fosforilización, es decir, de las serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Dado que la fosforilización de un proceso tan ampliamente expandido en las células y dado que los fenotipos celulares son influidos en gran medida por la actividad de estos recorridos, hoy se deduce que una cantidad de estados de enfermedad y/o afecciones se originan en una activación divergente o en mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de quinasas. Como consecuencia, se ha prestado mucha atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos capaces de modular su actividad (véase artículo general: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

25 El papel de la tirosina quinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente del HGF (hepatocyte growth factor o factor de crecimiento de los hepatocitos) se describe en S. Berthou et al., *Oncogene*, vol. 23, n° 31, páginas 5387 a 5393 (2004). El inhibidor SU11274 descrito en dicho documento, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para combatir el cáncer.

30 Otro inhibidor de la Met-quinasa para la terapia del cáncer está descrito por J.G. Christensen et al. en *Cancer Res.* 2003, 63 (21), 7345-55.

35 Otro inhibidor de tirosinquinasa para combatir el cáncer es descrito por H. Hov et al. en *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado del indol, está contra el receptor de HGF c-Met. Además, se informa allí que el HGF y Met contribuyen notablemente con el proceso maligno de diferentes formas de cáncer, por ejemplo, de mielomas múltiples.

Por ello es deseable la síntesis de compuestos reducidos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosinquinasa y/o las serin/treoninquinasa, especialmente, de la Met-quinasa, lo cual también es un objetivo de la presente invención.

40 Se ha descubierto que los compuestos acordes a la invención y sus sales, en el caso de una buena compatibilidad, poseen características farmacológicas muy valiosas.

45 Individualmente, la presente invención comprende compuestos de la fórmula I, que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de las Met-quinasa, que contienen estos compuestos, así como procedimientos para su utilización para el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la Met-quinasa, como angiogénesis, cáncer, surgimiento, crecimiento y expansión de tumores, arteriosclerosis, enfermedades oculares, como la degeneración macular debido al envejecimiento, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades infecciosas, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, queloides de lesiones, rechazo de órganos transplantados, afecciones metabólicas y del sistema inmune, también enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y afecciones de los vasos sanguíneos, también, inestabilidad y permeabilidad y similares en mamíferos.

50 Los tumores sólidos, especialmente, de crecimiento acelerado, pueden ser tratados con inhibidores de la Met-quinasa. Entre estos tumores sólidos se encuentran la leucemia monocitaria, carcinoma cerebral, urogenital, del

sistema linfático, de estómago, de laringe y pulmonar, entre ellos, adenocarcinoma pulmonar y adenocarcinoma pulmonar de células pequeñas.

La presente invención se orienta al procedimiento para la regulación, modulación o inhibición de Met-quinasa para la prevención y/o el tratamiento de afecciones en relación con una actividad de la Met-quinasa no regulada o perturbada. Los compuestos de la fórmula I también se pueden utilizar, especialmente, para el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I pueden ser utilizados en el caso de ciertas quimioterapias de cáncer para brindar efectos aditivos o sinérgicos y/o pueden ser utilizados para reactivar la efectividad de ciertas quimioterapias y radiaciones de cáncer.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para el aislamiento y el análisis de la actividad o expresión de Met-quinasa. Además, son especialmente adecuados para la utilización en procedimientos de diagnóstico para afecciones en relación con la actividad de Met-quinasa no regulada o perturbada.

Puede demostrarse que en un modelo de tumores de xenotransplante, los compuestos acordes a la invención presentan un efecto antiproliferativo in vivo. Los compuestos acordes a la invención se suministran a un paciente con una afección hiperproliferativa, por ejemplo, para la inhibición del crecimiento tumoral, para la reducción de una inflamación que acompaña a una enfermedad linfoproliferativa, para la inhibición del rechazo de un trasplante o daño neurológico debido a la reparación de tejidos, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. En el modo utilizado en este caso, el término "tratamiento" se entiende tanto con referencia a la prevención de enfermedades como así también al tratamiento de afecciones preexistentes. La prevención de proliferación se alcanza a través de la administración de compuestos acordes a la invención antes de la evolución de la manifestación de la enfermedad, por ejemplo, para evitar el crecimiento tumoral, prevenir el crecimiento metastásico, la reducción de restenosis que acompañan a las cirugías cardiovasculares, etc. Como alternativa, estos compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades prolongadas, a través de la estabilización o mejora de los síntomas del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, a una especie de primates, especialmente, humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, asimismo, facilitan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada ante el tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede ser determinada mediante pruebas in vitro. Habitualmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto acorde a la invención, con diferentes concentraciones, durante un periodo de tiempo suficiente para permitirle a los agentes activos inducir la muerte celular o inhibir la migración, generalmente, entre alrededor de una hora y una semana. Para la prueba in vitro se pueden utilizar células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células vivas que quedan tras el tratamiento. La dosis varía dependiendo de los compuestos específicos utilizados, la afección específica, el estado del paciente, etc. Habitualmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir notablemente la población celular indeseada en el tejido diana, manteniendo la capacidad vital del paciente. El tratamiento en general se prolonga hasta alcanzar una reducción considerable, por ejemplo, al menos, aproximadamente, un 50 % de reducción de la carga celular y puede prolongarse hasta que prácticamente no se encuentren células indeseadas en el cuerpo.

Para identificar una vía de señalización y para comprobar las interacciones entre diferentes vías de señalización, diferentes científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (por ejemplo, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinados niveles de cascadas de transmisión de datos pueden utilizarse compuestos que interactúan, para modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos acordes a la invención también pueden ser utilizados como reactivos para pruebas de vía de señalización en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta declaración.

La medición de la actividad de la quinasa es una técnica conocida por el especialista. Los sistemas de prueba genéricos para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina, están descritos en la literatura (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de la quinasa se cuenta con diferentes sistemas de análisis. En el análisis de la proximidad del centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el análisis Flash Plate se mide la fosforilización radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ -ATP. Si existe una relación inhibitoria no se comprobará ninguna señal radioactiva o una resolución reducida. Asimismo, son útiles como procedimientos de análisis las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET) y la tecnología de polarización fluorescente (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de análisis no radioactivos ELISA utilizan fosfoanticuerpos específicos (Phospho-AK). El Phospho- AK sólo une el sustrato fosforilizado. Este enlace puede ser comprobado con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa, a través de quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

- 5 Existen muchas enfermedades acompañadas por una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las afecciones de interés comprenden las siguientes afecciones pero la lista no es excluyente. Los compuestos acordes a la invención son útiles para el tratamiento de una serie de afecciones en las cuales se presenta la proliferación y/o migración de células de músculos lisos y/o células de infección en la íntima de un vaso, resultando en una circulación restringida de este vaso, por ejemplo, en el caso de lesiones oclusivas de la neoíntima. Entre las enfermedades oclusivas de los vasos de trasplantes que nos interesan se encuentran la arterioesclerosis, las enfermedades de vasos coronarios tras trasplante, estenosis de trasplante de venas, reestenosis perianastomótica de prótesis, reestenosis tras angioplastia o colocación de stent o similar.

Estado actual de la técnica

En la memoria WO 2007/065518 se describen otros derivados de la piridazina como inhibidores de la MET-quinasa.

En las memorias DE19604388, WO2003/037349 WO2007/057093 y WO2007/057092 se describen tiadiazinonas.

- 15 En la memoria WO 03/037349 A1 se describen dihidropiridazinonas para combatir el cáncer.

Otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune, enfermedades isquémicas e infecciosas se conocen por las memorias EP 1 043 317 A1 y EP 1 061 077 A1.

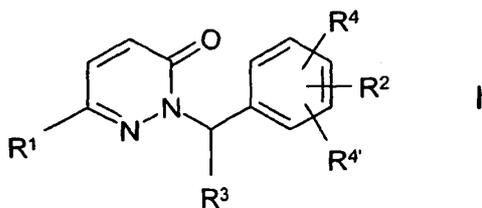
En las memorias EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fungicidas e insecticidas.

- 20 Otras piridazinonas a modo de agentes cardiotónicos están descritas en la memoria US 4 397 854.

En la memoria JP 57-95964 se publican otras piridazinonas.

Resumen de la invención

La presente invención comprende compuestos de la fórmula I



- 25 en donde

R¹ es H o A,

- 30 R² es un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones, saturado o insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, N=CR³N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, C)[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, S[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, NHCON(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CON(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, COA y/o =O (oxígeno carbonilo),

R³ es H o A,

- 35 R⁴, R⁴ son, respectivamente independientes entre sí H, Hal, A, OR³, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂ o S(O)_mA,

5 Ar es fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o mono, bi o trisustituido con A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $CO-Het$, Het , $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O(C(R^3)_2)_nHet$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO(C(R^3)_2)_nHet$, $NHCONH(C(R^3)_2)_nN(R^3)_2$, $NHCONH(C(R^3)_2)_nHet$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH(C(R^3)_2)_nHet$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ y/o COA ,

10 Het es un fenilo, naftilo o bifenilo sustituido, un heterociclo mono bi o trinuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, $[C(R^3)_2]_nOR^3$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, $CO-Het^1$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $CO-Het^1$, CHO , COA , $=S$, $=NH$, $=NA$ y/o $=O$ (oxígeno carbonilo),

Het¹ es un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede estar mono o bisustituido por A, OA, OH, Hal y/o $=O$ (oxígeno carbonilo),

15 A es alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 10 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

y/o en donde uno o dos grupos no adyacentes de grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, NH, S, SO, SO_2 y/o grupos $CH=CH$,

o alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

20 m es 0, 1 o 2,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

También se entiende por compuestos de la fórmula I sus derivados y solvatos de uso farmacéutico.

25 Es objeto de la invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden acumulaciones de moléculas de disolventes inertes en los compuestos que se conforman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

30 Se entiende por derivados de uso farmacéutico, por ejemplo, las sales de los compuestos acordes a la invención, también denominadas compuestos profármaco.

Se entiende, por derivados profármaco, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, compuestos de la fórmula I, derivados de azúcares u oligopéptidos, que en el organismo son divididos rápidamente hasta obtener los compuestos efectivos acordes a la invención.

35 También pertenecen a este grupo los derivados de polímeros biodegradables de los compuestos acordes a la invención, por ejemplo, los descritos en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad del medicamento o de una sustancia activa farmacéutica que provoca una respuesta medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, que, por ejemplo, es buscado o deseado por un investigador o médico.

40 Por otro lado, la expresión "cantidad de acción terapéutica" es una cantidad que, en comparación con el sujeto correspondiente, que no presenta esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: tratamiento de curación mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro de una enfermedad, un estado de una enfermedad, una dolencia, una molestia o de efectos secundarios o también la reducción del avance de una enfermedad, dolencia o molestia.

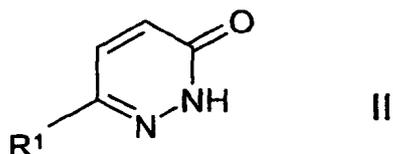
45 La denominación "cantidad de acción terapéutica" también comprende las cantidades efectivas para elevar la función fisiológica normal.

El objeto de la invención es, también, la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en una relación de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

De modo especialmente preferido se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

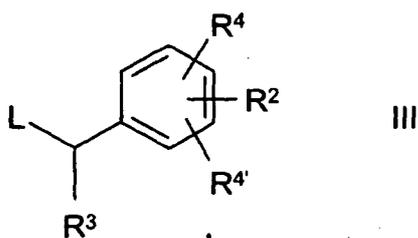
- 5 El objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I acorde a las reivindicaciones 1-10, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, caracterizados porque

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde

- 10 R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,
con un compuesto de la fórmula III



en donde R², R³, R⁴ y R^{4'} tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente reactivo,

- 15 o

b) se convierte un radical R² en otro radical R^{2'}, de la siguiente manera:

- i) se arila un heterociclo,
- ii) se acila o alquila un grupo amino,
- iii) se eteriza un grupo hidroxilo,

- 20 o

c) se libera de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un medio solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertida en una de sus sales.

- 25 En todos los casos, si no se indica expresamente lo contrario, los radicales R¹, R², R³, R⁴ y R^{4'}, tienen los significados indicados en la fórmula I.

A es alquilo, no ramificado (lineal) o de cadena ramificada y presenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A es, preferentemente, metilo, además, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, asimismo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, preferentemente, por ejemplo, trifluormetilo.

A es, de modo especialmente preferido, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ses.-butilo, tert.-butilo, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) significa, preferentemente, ciclopropilo, ciclobutilo, cilopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Ar es, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p- Isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p- aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p- acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)- fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-flúorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)- fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(3-Oxo-morfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino) propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxi-carbonilamino)- fenilo, de modo especialmente preferido, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluórfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5- diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6- clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-Hidroxil-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro- 4-aminofenilo, 4-flúor-3-clorofenilo, 2-flúor-4-bromofenilo, 2,5-difluórfenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3- cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-flúor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4- acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar es además, fenilo, naftilo o bifenilo preferentemente insustituído, o mono, bi o trisustituído por Hal, CN, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$.

Het es, independientemente de otras sustituciones, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, de modo aún más preferido, 1,2,3-triazol- 1-, -4- o 5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-il, 1- o 5-tetrazolil, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-il, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7- benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de modo aún más preferido 1,3-benzodioxol-5-il, 1,4-benzodioxano- -6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-il o 2,1,3-benzoxadiazol-5-il o dibenzofuranilo.

Los radicales heterociclos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Independientemente de otras sustituciones, Het¹ también puede ser, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, preferentemente, 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluórometilendioxifenilo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, preferentemente, además, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazolilo.

Het es, preferentemente, un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que puede ser insustituído o mono, bi o trisustituído por A y/o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het es, de modo especialmente preferido, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo de sustitución simple con A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$.

5 Het¹ es, preferentemente, un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede estar mono o bisustituido por A y/o =O (oxígeno carbonilo),

Het¹ es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina insustituída o mono, o bisustituída por A y/o =O (oxígeno carbonilo).

R¹ es, preferentemente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilo, etilo, propilo o isopropilo, además, también H.

10 El heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones, saturado o insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N y/u O que representa R² tiene, por ejemplo, los siguientes significados furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo.

15 R² es, preferentemente, un heterociclo de 5 o 6 eslabones, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos N y/u O, que puede ser insustituído o estar mono, bi o trisustituído por Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $O[C(R^3)_2]_nHet$.

R² es, de modo especialmente preferido, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo de sustitución simple con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ oder $O[C(R^3)_2]_nHet$.

R³ es, preferentemente, H, metilo, etilo o propilo, especialmente, H.

20 R⁴ y R⁴ significan, preferentemente, H.

Hal es, preferentemente, F, Cl o Br, pero también I, de modo especialmente preferido, F o Cl.

25 Para toda la invención vale que todos los radicales que se presentan múltiples veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Los compuestos de la fórmula I pueden presentar uno o múltiples centros quirales y por ello se presentan en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

30 Correspondientemente, el objeto de la invención comprende, especialmente, aquellos compuestos de la fórmula I en los cuales al menos uno de los radicales mencionados presenta uno de los significados preferidos indicados. Un grupo preferido de compuestos pueden ser expresados por las siguientes fórmulas parciales Ia a Ik, que se corresponden con la fórmula I y en las cuales los radicales no especificados poseen el significado de la fórmula I, en donde, sin embargo

en Ia, R² es un heterociclo de 5 o 6 eslabones, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos N y/u O, que puede ser insustituído o estar mono, bi o trisustituído por Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $O[C(R^3)_2]_nHet$,

en Ib, R⁴, R⁴ son H,

35 en Ic Het es, preferentemente, un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que puede ser insustituído o mono, bi o trisustituído por A y/o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

en Id, A es un alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

o alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C,

40 en Ie, R³ es H, metilo, etilo o propilo,

en If, Het¹ es un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede estar mono o bisustituído por A y/o =O (oxígeno carbonilo),

- en Ig, R² es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo de sustitución simple con Hal, A, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂ o O[C(R³)₂]_nHet,
- 5 en Ich, Het es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo de sustitución simple con A o [C(R³)₂]_nHet¹,
- en Ii, Het¹ es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina insustituida o mono, o bisustituida por A y/o =O (oxígeno carbonilo),
- en Ij, R¹ es H o A,
- 10 R² es un heterociclo de 5 o 6 eslabones, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos N y/u O, que puede ser insustituido o estar mono, bi o trisustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂ y/o O[C(R³)₂]_nHet,
- R³ es H, metilo, etilo o propilo,
- R⁴, R^{4'} son H,
- 15 Het es, preferentemente, un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por A y/o [C(R³)₂]_nHet¹,
- así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.
- 20 Los compuestos de la fórmula I y también las materias primas para su obtención están fabricados según métodos en sí conocidos, como los descritos en la literatura (por ejemplo, en obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg-Thieme, Stuttgart), a saber, en condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las conversiones mencionadas. A su vez, también se pueden utilizar variantes conocidas no mencionadas en mayor detalle aquí.
- 25 Los compuestos iniciales de las fórmula II y III generalmente son conocidos. Si son nuevos, también pueden ser obtenidos mediante métodos conocidos.
- Las piridazinonas utilizadas de la fórmula II habitualmente se obtienen según W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342, en el caso de no poder adquirirse comercialmente.
- Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, preferentemente, convirtiendo los compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III.
- 30 En los compuestos de la fórmula III, L es, preferentemente, Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado con capacidad de reacción, por ejemplo, un éster activado, un imidazolido o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C, (preferentemente, metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente, fenilo- o p-tolilsulfoniloxi). La conversión se realiza, en general, en presencia de un agente enlazante ácido, preferentemente, una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina.
- 35 También puede ser adecuada la adición de un hidróxido o un carbonato o bicarbonato alcalino o alcalinotérreo, u otra sal en un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente, del potasio, sodio, calcio o cesio.
- El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción, entre, aproximadamente, -30° y 140°, normalmente, entre -10° y 90°, de modo especialmente preferido, entre 0° y 70°.
- 40 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, agua; hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benzol, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; glicoléter como etilenglicol monometiléter o monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglimos); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); carbono-azufre; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.
- 45

Het¹ es un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede estar mono o bisustituido por A y/o =O (oxígeno carbonilo),

A es un alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

5 o alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

en Ik, R¹ es H o A,

10 R² es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo de sustitución simple por Hal, A, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂ oder O[C(R³)₂]_nHet,

R⁴, R^{4'} son H,

15 Het es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo de sustitución simple con A o [C(R³)₂]_nHet¹,

Het¹ es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina insustituída o mono, o bisustituída por A y/o =O (oxígeno carbonilo),

A es un alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

20 o alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

Son especialmente preferidos el acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

25 Preferentemente, la conversión de un compuesto de la fórmula II se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula III, en donde

L es OH, en una reacción de Mitsunobu, mediante la adición de, por ejemplo, trifenilfosfina y un dialquilazodicarboxilato.

Se prefiere como disolvente el THF.

30 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, además, convirtiendo un radical R² en otro radical R^{2'}, por ejemplo, arilando un heterociclo en una reacción de Suzuki.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos, además, liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, especialmente, la hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

35 Las materias primas preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que en lugar de uno o múltiples grupos amina y/o hidroxilo presentan grupos amina y/o hidroxilo correspondientes protectores, preferentemente, aquellos que en lugar de un átomo de H, unido a un átomo de N, portan un grupo amino protector, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo NH₂ cuentan con un grupo NHR' (en donde R' es un grupo amino protector, por ejemplo, BOC o CBZ).

40 Asimismo, se prefieren las materias primas que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo portan un grupo hidroxilo protector, por ejemplo, aquellas que correspondan a la fórmula I, pero en lugar de un grupo hidroxifenilo, contienen un grupoR"O-fenilo (en donde R" es un grupo hidroxilo protector).

También pueden encontrarse, en la molécula de la materia prima, múltiples grupos amino o hidroxí iguales o diferentes protectores. En el caso de que los grupos protectores sean diferentes entre sí, en muchos casos pueden ser disociados de manera selectiva.

5 La expresión "grupo protector amino" es muy conocida y se refiere a grupos adecuados para proteger (para bloquear) un grupo amino de conversiones químicas pero que se pueden eliminar de manera sencilla después de llevar a cabo la reacción química deseada en otros puntos de la molécula. Los grupos típicos son, especialmente, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o alquilarilo insustituídos o sustituidos. Dado que los grupos amino protectores son extraídos de la reacción deseada (o de la secuencia de reacción), por lo demás, su tipo y tamaño no son críticos; pero se prefieren aquellos con 1 a 20, especialmente, 1 a 8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" se debe comprender en el sentido más amplio en el marco del presente procedimiento. Comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterociclos, así como, especialmente, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, sobre todo, aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo como feniloacetilo; arilo como benzoilo o toluilo; arilooxialcanilo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-iodetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo como cbz ("carbобензоxi"), 4-metoxibenziloxicarbonilo, FMOC; arilosulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos amino preferidos son BOC y Mtr, además, CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

20 La expresión "grupo protector hidroxí" también es muy conocida y se refiere a grupos adecuados para proteger un grupo hidroxí de conversiones químicas que, sin embargo, se pueden eliminar de manera sencilla después de llevar a cabo la reacción química deseada en otros puntos de la molécula. Lo habitual de dichos grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo insustituídos o sustituidos mencionados, además, también los grupos alquilo. El tipo y tamaño de los grupos hidroxí protectores no son críticos; ya que son extraídos de la reacción química deseada, o de la consecuencia de reacción, pero se prefieren los grupos con 1-20, especialmente, 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos hidroxí protectores son, entre otros, terc.-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluolsulfonilo, terc.-butilo y acetilo, asimismo, se prefieren especialmente el bencilo y el terc.-butilo. Los grupos COOH en ácido asparagínico y ácido glutamínico se protegen, preferentemente, en forma de su terc.-butiléster (por ejemplo, Asp(OBut)).

30 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra, convenientemente y según el grupo protector utilizado, por ejemplo, con ácidos fuertes, con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesaria. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, los orgánicos, por ejemplo, ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres, como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Asimismo, se pueden utilizar mezclas de los disolventes mencionados. El TFA se utiliza, preferentemente, en excedente, sin adición de otro disolvente, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se hallan, convenientemente, entre, aproximadamente, 0 y 50°, preferentemente, se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

40 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden ser disociados preferentemente, por ejemplo, con TFA en diclorometano o con, aproximadamente, 3 a 5n HCl en dioxano, a 15-30°, el grupo FMOC, con una solución al 5 a 50 %, aproximadamente, de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

El grupo tritilo se utiliza para la protección de los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. La disociación se lleva a cabo, según el producto final deseado, con TFA / 10% tiofenol, en donde el grupo tritilo se disocia de todos los aminoácidos mencionados, si se utiliza TFA / anisol o TFA / tianisol sólo se disocia el grupo tritilo de His, Asn y Gln, pero permanecen en la cadena lateral de Cys.

45 Los grupos Pbf (pentametilbenzofuranilo) se implementan para la protección de Arg. La disociación se lleva a cabo, por ejemplo, con TFA en diclorometano.

50 Los grupos protectores de separación hidrogenolítica (por ejemplo, CBZ o bencilo), pueden ser disociados, por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrógeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo, de un catalizador de metal noble, como paladio, convenientemente, sobre un portador como el carbón). Como disolventes son adecuados los mencionados, especialmente, por ejemplo, los alcoholes como metanol o etanol o amidas, como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre, aproximadamente, 0 y 100° y a presiones de entre, aproximadamente, 1 y 200 bar, preferentemente, a 20-30° y a 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra correctamente, por ejemplo, en Pd/C en metanol al 5 a 10 % o con formiato de aluminio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF, a 20-30°. Sales farmacéuticas y otras formas

55 Los compuestos acordes a la invención mencionados se pueden utilizar en su forma no salina definitiva. Por otro lado, la presente invención también comprende la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacológicamente inocuas, que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases, orgánicos o inorgánicos,

según modos conocidos de proceder. Formas salinas farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I se obtienen, en gran parte, de manera convencional. Si el compuesto de la fórmula I contiene un ácido carboxílico, se puede formar una de sus sales adecuadas convirtiendo el compuesto con una base adecuada para obtener una sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, óxidos de metales alcalinos, entre ellos, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, hidróxido de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se encuentran entre ellas. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, se pueden formar las sales de adición de ácido, tratando estos compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inofensivos, por ejemplo, hidrógenos halogenados, como bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etano-sulfonato, tolueno-sulfonato y benzol-sulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Correspondientemente, entre las sales de adición de ácido, farmacéuticamente inofensivas, de los compuestos de la fórmula I se hallan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzolsulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforado, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorbenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metaposfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, penilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, sin que la lista sea excluyente.

Además, entre las sales básicas de los compuestos acorde a la invención se encuentran las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, sin que la lista sea excluyente. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefiere el amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos como calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacológicamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, entre ellas, también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no significa que la lista sea excluyente.

Los compuestos de la presente invención, que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno, se pueden cuaternizar con los agentes como alquilohalogenuros (C_1-C_4), por ejemplo, metil, etil, isopropil y tert. butilcloruro, bromuro y yoduro; di (C_1-C_4) alquilsulfatos, por ejemplo, dimetil, dietil y diamilsulfatos, alquilohalogenuros ($C_{10}-C_{18}$), por ejemplo, decil, dodecil, lauril, miristil y estearilcloruro, bromuro y yoduro; así como arilo- (C_1-C_4) alquilohalogenuros, por ejemplo, bencilcloruro y fenetilbromuro. Con tales sales se pueden obtener compuestos acordes a la invención que se pueden mezclar tanto con agua como con aceite.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas preferidas se encuentran el acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosolato y trometamina, lo cual no debe significar que la lista sea excluyente.

Se prefieren especialmente el hidrocioruro, el dihidrocioruro, dihidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I se obtienen poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniendo la sal de manera usual. La base libre se puede regenerar de manera usual gracias a la puesta en contacto de la forma salina con una base y el aislamiento de la base libre. Las formas de base libres se diferencian, en cierto sentido, de sus correspondientes formas salina en lo que respecta a determinadas cualidades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Como ya hemos mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I se obtienen con metales o aminas como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o las aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos, acordes a la invención, de la fórmula I, se obtienen poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente del base deseada, obteniendo la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual gracias a la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y el aislamiento del ácido libre. Las formas de ácidos libres se diferencian, en cierto sentido, de sus correspondientes formas salina, en lo que respecta a determinadas cualidades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar aquellas sales farmacéuticamente inofensivas, la invención también comprende múltiples sales. Entre las formas salinas múltiples se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, lo cual no debe significar una limitación.

Teniendo en cuenta lo anterior, podemos ver que en este contexto se entiende por "sal farmacéuticamente inofensiva" una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, especialmente, cuando esta forma salina le otorga características farmacológicas mejoradas a la sustancia activa, en comparación con la forma libre de la sustancia u otra forma salina de la sustancia que se utilizó anteriormente. La forma salina farmacológicamente inocua de la sustancia activa también puede otorgarle a esta sustancia activa una primera característica farmacocinética deseada, que no presentaba anteriormente, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de esta sustancia activa en relación con su acción terapéutica en el cuerpo.

El objeto de la invención son, asimismo, medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a la reivindicación 1 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden ser suministradas en forma de unidades de dosificación que contienen una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente, 1 mg a 700 mg, de modo especialmente preferido, 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, acorde al estado de la enfermedad por tratar, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser suministradas en forma de unidades de dosificación con una cantidad predeterminada de sustancia activa. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, como indicado anteriormente, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse con un procedimiento conocido en el sector farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar a la vía de suministro adecuada deseada, por ejemplo, a la vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden ser obtenidas con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con el o los portadores o sustancias auxiliares.

Las formulaciones adaptadas al suministro oral pueden ser suministradas en unidades separadas, por ejemplo, en cápsulas o pastillas; en polvo o en granulado; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o comidas espumantes; o en emulsiones líquidas de aceite en agua o agua en aceite.

Por ejemplo, en el caso de la administración por vía oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo se puede combinar con un portador inerte, oral, no tóxico y farmacológicamente inocuo, por ejemplo, etanol, glicerina, agua o similar. El polvo se obtiene mezclando el compuesto, triturando hasta alcanzar un tamaño fino adecuado, con un portador farmacéutico, triturado de manera similar, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como el almidón o la manita. También se puede agregar un saborizante, conservantes, agentes de dispersión y colorantes.

Las cápsulas se fabrican obteniendo una mezcla en polvo como la descrita anteriormente y rellenando con ella capsulas de gelatina moldeadas. A la mezcla en polvo se le puede agregar, antes del proceso de llenado, lubricantes y deslizantes, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Un agente efervescente o solubilizador, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o de potasio, también pueden ser agregados para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta.

Además, en el caso de que así se desee o sea necesario, se pueden incorporar a la mezcla sustancias aglutinantes, lubricantes y efervescentes así como colorantes adecuados. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran el almidón, gelatina, azúcares naturales, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, por ejemplo, acacia, traganto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio, entre otros. Entre los agente efervescentes se encuentran, sin limitarnos a ello, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, fabricando una mezcla en polvo, granulando o secando por

5 prensado, agregando un lubricante y un agente efervescente y prensando todo hasta obtener comprimidos. Una
mezcla en polvo se obtiene mezclando un compuesto reducido de manera adecuada con un disolvente o una base,
como se ha descrito anteriormente y, eventualmente, con una sustancia aglutinante, por ejemplo, carboximetilcelulosa,
un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de disolución, por ejemplo, parafina, un
10 acelerador de resorción, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato
de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un sustancia aglutinante, por ejemplo, un
jarabe, una pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de polímeros o de celulosa y
prensándola por un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo se puede pasar por una máquina
15 pastilladora, en la cual se forman trozos de forma irregular que son rotos para obtener granulados. Los granulados
pueden ser engrasados mediante la adición de ácido esteárico, una sal esteárica, talco o aceite mineral, para evitar
la adherencia en los moldes de pastillas. La mezcla engrasada es prensada luego formando pastillas. Los
compuestos acordes a la invención también pueden ser combinados con una sustancia soporte de corriente libre,
inerte, y luego son prensados directamente formando pastillas, sin pasar por los pasos de granulado o prensado en
20 seco. Puede presentar una capa de protección transparente o no transparente, que consiste en un sellado de goma
laca, una capa de azúcar o material polímero y una capa de brillo de cera. A estos revestimientos se les pueden
agregar colorantes para poder distinguir entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, por ejemplo, jarabes y elixires, pueden ser obtenidos en forma de unidades de dosificación, de
modo que una cantidad determinada presente una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden
25 obtener disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se
obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de dispersión
del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizadores y emulsionantes, por ejemplo,
alcoholes estearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, por ejemplo,
aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, o similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral también pueden ser incorporadas,
eventualmente, en microcápsulas. La formulación también se puede obtener prolongando o retardando la liberación,
25 por ejemplo, revistiendo o incorporando el material particular en polímeros, ceras, o similares.

Los compuestos de la fórmula I así como sales, solvatos y sus derivados de función fisiológica también pueden
suministrarse en forma de sistemas de suministro con liposomas, por ejemplo, vehículos unilamelares pequeños,
vehículos unilamelares grandes y vehículos multilamelares. Los liposomas pueden ser formados por diferentes
30 fosfolípidos, por ejemplo, colesteroína, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I y las sales, solvatos y derivados de función fisiológica también pueden ser
suministrados utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas
de unión. Los compuestos también pueden ser acoplados a polímeros solubles como soportes adecuados de
35 medicamentos. Tales polímeros pueden ser polivinilpirrolidona, copolímero del Pirano, fenol de
polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de óxido de polietileno, sustituida con
radicales de palmitoil. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables,
adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-
caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoéster, poliactalos, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y
copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden suministrarse como parche
independiente, con un contacto estrecho con la epidermis del receptor. De este modo se puede suministrar, por
ejemplo, la sustancia activa del parche mediante iontoforesis, como se describe en líneas generales en
Pharmaceutical Research (Investigación farmacéutica), 3(6), 318 (1986).

45 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados como pomadas,
cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo, o de otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican,
preferentemente, como pomada o crema tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa
puede aplicarse con una base de crema parafínica o que se puede mezclar con agua. De modo alternativo, la
sustancia activa puede ser formulada con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

50 Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la aplicación tópica en el ojo se encuentran las gotas para los
ojos, en las cuales la sustancia activa está disuelta o suspendida en un portador adecuado, especialmente, en un
solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica comprenden pastillas para chupar, pastillas y
enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden ser suministradas en forma de supositorios o enemas.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia de soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de partículas en el rango de, por ejemplo, 20-500 micrómetros, suministrado del mismo modo que el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sostiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de la sustancia activa en agua o aceite.

10 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas a la administración por inhalación comprenden polvillos o nieblas de partículas finas pueden ser generadas mediante diferentes tipos de dosificadores bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser aplicadas en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

15 Entre las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral se encuentran las soluciones inyectables estériles acuosas u no acuosas, los antioxidantes, búferes, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se isotoniza con la sangre del receptor por tratar; así como las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes suspensores y espesantes. Las formulaciones pueden ser suministradas en recipientes de dosis única o de múltiples dosis, por ejemplo, en ampollas y botellitas selladas, y almacenadas en estado refrigerado en frío (liofilizado), de modo que sólo sea necesario momentos antes del uso el agregado del líquido de soporte, por ejemplo, agua, para la inyección. Las soluciones para inyección y suspensiones obtenidas acorde a la receta pueden ser obtenidas a partir de polvos, granulados y pastillas estériles.

20 Se entiende que las formulaciones pueden contener, además, de los componentes mencionados especialmente, otros medios usuales en el área de la especialidad, en lo que respecta al tipo respectivo de formulación; por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

25 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, inclusive, por ejemplo, de la edad y del peso del animal, del estado preciso de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su grado de dificultad, la composición de la formulación, así como de la vía de administración, y es determinada, finalmente, por el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo, de carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra, en general, en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, especialmente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Es decir, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día se hallaría, usualmente, entre 70 y 700 mg, asimismo, esta cantidad puede ser administrada en una dosis única por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis total por día sea la misma.

30 Una cantidad efectiva de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológico funcional puede ser determinada como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención en sí. Se puede suponer que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados de enfermedades diferentes de los mencionados.

35 El objeto de la invención son, asimismo, medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y, al menos, otra sustancia de acción medicinal.

El objeto de la invención es, asimismo, un set (kit) conformado por paquetes separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones,

y

45 (b) una cantidad efectiva de otra sustancia de acción medicinal.

El set contiene recipientes adecuados, como cajitas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede contener ampollas separadas en las cuales se encuentra una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones,

y una cantidad efectiva de otra sustancia activa medicinal, disuelta o en forma liofilizada.

50 Utilización

- 5 Los presentes compuestos son adecuados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, especialmente, para seres humanos, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la tirosinquinasa. Entre estas enfermedades se encuentran la proliferación de células tumorales, la neovascularización (o angiogénesis), que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular debido al envejecimiento y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).
- 10 La presente invención comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo del carcinoma cerebral, carcinoma de tracto urogenital, el carcinoma del sistema linfático, el carcinoma de estómago, de laringe y pulmonar. Otro grupo preferido de formas de cáncer son la leucemia monocitaria, el adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama.
- 15 La presente invención también comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la cual interviene la angiogénesis.
- Una enfermedad de ese tipo, asociada a la angiogénesis, es una enfermedad ocular, como la vascularización de la retina, la retinopatía diabética, la degeneración macular debido al envejecimiento y similares.
- 20 La utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas también es parte del alcance de la presente invención. Entre estas enfermedades inflamatorias se encuentran, por ejemplo, la artritis reumatoidea, la psoriasis, la dermatitis de contacto, la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada y similares.
- 25 También se comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la tirosinquinasa o una afección asociada a la tirosinquinasa en un mamífero, en este procedimiento se suministra a un mamífero enfermo que requiere de dicho tratamiento una cantidad de acción terapéutica del compuesto acorde a la invención. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad respectiva y puede ser determinada sin mayor dificultad por el especialista.
- La presente invención también comprende la utilización de compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la prevención de vascularización de la retina.
- 30 El procedimiento para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares como la retinopatía diabética y la degeneración macular por envejecimiento también es una parte integral de la invención. La utilización para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto y la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitis, también es parte de la presente invención.
- 35 La expresión "enfermedades o afecciones asociadas a la tirosinquinasa" hace referencia a los estados patológicos dependientes de la actividad de una o múltiples tirosinquinasas. Las tirosinquinasas participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de diferentes actividades celulares, entre ellas, la proliferación, adhesión, y migración y diferenciación. Entre estas enfermedades asociadas a la actividad de la tirosinquinasas se encuentran la proliferación de células tumorales, la neovascularización, que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración macular debido al envejecimiento y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).
- 40 Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados a los pacientes para el tratamiento de cáncer, especialmente, tumores de crecimiento rápido.
- 45 Es objeto de la invención, por ello, la utilización de compuestos de la fórmula I, así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales juegan un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas.
- Se prefiere la Met-quinasa.
- 50 Se prefiere la utilización de compuestos de la fórmula I, así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales se influye la inhibición de las tirosinquinasas, a través de los compuestos acordes a la reivindicación I.

Es especialmente preferido el uso para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales se influye la inhibición de las Met-quinasas, a través de los compuestos acordes a la reivindicación 1.

Es preferida, sobre todo, la utilización para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es un tumor sólido.

- 5 El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de los tumores de pulmón, del epitelio pavimentoso, de la vejiga, de estómago, de riñón, de cuello y cabeza, de esófago, de cuello de útero, de glándula tiroideas, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de laringe.

10 El tumor sólido también es seleccionado, preferentemente, del conjunto del adenocarcinoma pulmonar, del adenocarcinoma pulmonar de células pequeñas, del cáncer de páncreas, de glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Se prefiere, además, la utilización para el tratamiento de un tumor del sistema circulatorio e inmunológico, preferentemente, para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

- 15 Los compuestos de la fórmula I publicados pueden ser suministrados junto con otros agentes terapéuticos, inclusive los anticancerígenos. En este contexto, el término "anticancerígenos" comprende todo agente que puede ser suministrado a un paciente con cáncer a los fines de su tratamiento.

El tratamiento anticancerígeno definido aquí puede ser utilizado como única terapia o comprender adicionalmente al compuesto acorde a la invención una cirugía o terapia de rayos o quimioterapia convencionales. Dicha quimioterapia puede comprender una o múltiples de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- 20 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásticos/que dañan el ADN y sus combinaciones, como las utilizadas en la oncología médica, como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como flúorpirimidina, como 5-flúoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinosido de citosina, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores celulares (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinide);

- 30 (ii) agentes zitóstatos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen y yodoxifen), agentes que disminuyen la regulación del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestán) e inhibidores de la 5- α - reductasa, como finasteride;

- 35 (iii) agentes que inhiben la invasión de células tumorales (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función de receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);

- 40 (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, dichos inhibidores comprenden, por ejemplo, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, anticuerpos anti-erbb2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosinquinasa e inhibidores de la serina / treonin-quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosinquinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-flúorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-flúorfenil)-7-(3-morfolino-propoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento que provienen de las plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

- 50 (v) agentes antiangiogénos, como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento vascular de las células endoteliales bevacizumab [AvastinTM], compuestos como los presentados en las declaraciones de patente internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función integrin- α v β y angiostatina);

(vi) agentes que dañan los vasos, como combretastatina A4 y los compuestos presentados en las declaraciones de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02104434 y WO 02/08213 ;

(vii) terapias antisense, por ejemplo, aquellas que están orientadas contra las diana enumeradas, como ISIS 2503, una anti-ras-antisense;

5 (viii) ensayos terapéuticos genéticos, inclusive, por ejemplo, ensayos para reemplazar los genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2 modificado, ensayos GDEPT (terapia enzimática de profármaco genética dirigida o gene-directed enzyme pro-drug-therapy), que utilizan aquellas como citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima bacteriana nitroreductasa, así como ensayos para incrementar la tolerancia del paciente respecto de la quimioterapia o la terapia de rayos, como la terapia de gen de resistencia multifármaco; y

10 (ix) ensayos de inmunoterapia, inclusive, por ejemplo, ensayos ex-vivo y en-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleucina 2, interleucina 4 o factor que estimula la colonia de granulocitos macrófagos, ensayos para reducir la anergia de células T, ensayos utilizando células inmunes, como células dendríticas transfectadas con citoquinas, ensayos utilizando líneas de células tumorales transfectadas con citoquina y ensayos utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.

15 Preferentemente, pero no de manera exclusiva, los medicamentos de la siguiente tabla 1 se combinan con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1		
Agente de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazona Altretamina fosfato de estramustina Mecloretamina estrepto-zocina Temozolomida semustina
Agente platino	Cisplatina Oxaliplatina Spiroplatina Carboxifalato platino Tetraplatina Ormiplatina Iproplatina	Carboplatina ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatina (Aetema) Satraplatina (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxyadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicitidina	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma)

	Metotrexato Idatrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitudina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-etil-10-hidroxycamptotecina Topotecano Dexrazoxano (TopoTarget) Pixantrone (Novuspharna) Análogo de la Rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomycin D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafide Azonafide Antrapirazol Oxanztrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido de bleomicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agente antimetabólico	Paclitaxel Docetaxel Colquicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomo halicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca)

	Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) Prodrug CA-4 (OXiGENE) Dolastatina -10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores del timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Tmectacina (NewBiotics) Edotreotide (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apazicone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perililo (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombeo	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Trihidrocloruro de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
agonistas / antagonistas	Virulizina (Lorus Therapeutics)	Revimid (Celgene)

de TNF-alfa	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas de receptores de la endotelin-A	Atrasentan (Abbot) ZD -4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferona Oncófagos (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia Dexosom (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonal y antihormonal	estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno Idenestrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metilttestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolide Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agente fotodinámico	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafina (Pharmacyclics)	Pd-bacteriofeoforbido (Yeda) Lutetium-Texaphyrin gadolinio (Pharmacyclics) Hipericina

<p>Inhibidores de tirosinquinasa</p>	<p>Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
<p>Diferentes agentes</p>	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Tocladesin (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de RNA, Dong-A) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) Tirapazamina (reductor, SRI International) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) N-acetilcisteína (reductor, Zambon) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) GCS-IOO (agonista de gal3, GlycoGenesys) 3CPA (inhibidor NF-kappaB, Active Biotech) Inmunógeno G17DT (inhibidor de Gastrina, Aphton) Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina D, Leo) Efaproxiral (Oxygenator, Therapeutics) Allos TransMolecular) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, ILEX) PI-88 (inhibidor de heparinasa, Progen) Eflornitina (inhibidor de ODC, Oncology) Tesimalifen (antagonista de histamina, YM BioSciences) ácido minodrónico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi) H2, Maxim) Indisulam (estimulante de Histamina (agonista de receptor p53ribonucleasa, Alfacell) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Aplidin (inhibidor PPT, PharmaMar) Cilengitide (antagonista de integrina, Merck KGaA) Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpos CD33, Wyeth Ayerst)</p>	

	<p>SR-31747 (antagonista IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de la mTOR quinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulinda (inhibidor PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (activador-inhibidor de plasminogeno, Willex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>Midostaurina (inhibidor PKC, Novartis)</p> <p>Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (estimulante de la apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (estimulante de la apoptosis, Salmedix)</p> <p>Ceflatonina (estimulante de la apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>PG2 (intensificador hematopoyético, Pharmagenesis)</p> <p>Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (estimulante de la apoptosis, Procyon)</p> <p>Doranidazol (estimulante de la apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>ácido transretinoico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (estimulante de la apoptosis, MAXIA)</p> <p>Apomina (estimulante de la apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>urocidina (estimulante de la apoptosis, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (estimulante de la apoptosis, La Roche)</p> <p>Brostalicina (estimulante de la apoptosis, Pharmacia)</p>
Agente de alquilación	<p>Ciclofosfamida</p> <p>Busulfano</p> <p>Ifosfamida</p> <p>Melfalano</p> <p>Hexametilmelamina</p> <p>Tiotepa</p> <p>Clorambucil</p> <p>Dacarbazina</p> <p>Carmustina</p>	<p>Lomustina</p> <p>Procarbazina</p> <p>Altretamina</p> <p>fosfato de estramustina</p> <p>Mecloretamina</p> <p>estreptozocina</p> <p>Temozolomida</p> <p>semustina</p>

Agente platino	Cisplatina Oxaliplatina Spiroplatina Carboxifalatoplatino Tetraplatina Ormiplatina Iproplatina	Carboplatina ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatina (Aetema) Satraplatina (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxyadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxano (TopoTarget) Pixantrone (Novuspharma) Análogo de la Rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomycin D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona	Amonafide Azonafide Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido de bleomicina Bleomicina A Bleomicina B

	Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agente antimitótico	Paclitaxel Docetaxel Colquicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomo halicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) Profármaco CA-4 (OXIGENE) Dolastatina -10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores del timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions)	Mafosfamida (Baxter International) Apazicone (Spectrum Pharmaceuticals)

	Timectacina (NewBiotics) Edotreotide (Novartis)	O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perililo (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombeo	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Trihidrocloruro de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Inhibidores de ribonucleosidreductasa	maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
agonistas / antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptores de la endotelin-A	Atrasentan (Abbot) ZD -4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferona Oncófagos (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia Dexosom (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

Agentes hormonal y antihormonal	estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno Idenestrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metilttestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolide Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agente fotodinámico	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafina (Pharmacyclics) gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-bacteriofeoforbido (Yeda) Lutetium-Texaphyrin Hipericina
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK,	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis

	Aventis)	de RNA, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	N-acetilcisteína (reductor, Zambon)
	CapCell™ (estimulante CYP450, Bavarian Nordic)	R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
	GCS-IOO (agonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor NF-kappaB, Active Biotech)
	Inmunógeno G17DT (inhibidor de Gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina D, Leo)
	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
	PI-88 (inhibidor de heparinasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)	ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)
	Histamina (agonista de receptor H2, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53ribonucleasa, Alfacell)
	Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidin (inhibidor PPT, PharmaMar)
	Cilengitide (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)
	SR-31747 (antagonista IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpos CD33, Wyeth Ayerst)
	CCI-779 (inhibidor de la mTOR quinasa, Wyeth)	PG2 (intensificador hematopoyético, Pharmagenesis)
	Exisulinda (inhibidor PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo)
	CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
	AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
	WX-UK1 (activador-inhibidor de plasminogeno, Willex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
	PBI-1402 (estimulante PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (estimulante de la apoptosis, Procyon)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	Doranidazol (estimulante de la apoptosis, Pola)
	SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	ácido transretinoico (diferenciador, NIH)
	PT-100 (agonista del factor de	MX6 (estimulante de la apoptosis, MAXIA)
		Apomina (estimulante de la apoptosis, ILEX Oncology)

	crecimiento, Point Therapeutics)	urocidina (estimulante de la
	Midostaurina (inhibidor PKC, apoptosis, Bioniche)	
	Novartis)	Ro-31-7453 (estimulante de la
	Briostatina-1 (estimulante de PKC, apoptosis, La Roche)	
	GPC Biotech)	Brostalicina (estimulante de la
	CDA-II (estimulante de la apoptosis, Pharmacia)	
	apoptosis, Everlife)	
	SDX-101 (estimulante de la	
	apoptosis, Salmedix)	
	Ceflatonina (estimulante de la	
	apoptosis, ChemGenex)	

5 Un tratamiento común de este tipo puede lograrse mediante dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación utilizan los compuestos acordes a la invención.

Análisis

10 Los compuestos de la fórmula I, descritos en los ejemplos, se evaluaron en los análisis descritos en adelante, y se descubrió que presentan una acción inhibidora de la quinasa. Otros análisis se conocen por la literatura y podrían ser realizados de manera simple por el especialista (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549).

Medición de la actividad de la Met quinasa

15 La Met quinasa se expresa, acorde a las indicaciones del fabricante (Met, active, Upstate, n° de catálogo 14-526) y a los fines de la producción proteica, en células de insectos (Sf21; S. frugiperda) y la posterior purificación por cromatografía de afinidad como proteína humana recombinante "N-terminal 6His-tagged" en un vector de expresión de baculovirus.

20 Para la medición de la actividad de la quinasa se pueden utilizar diferentes sistemas de medición disponibles. En el análisis de la proximidad del centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el procedimiento de análisis Flash Plate o la prueba de enlace de filtros, se mide la fosforilización radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con ATP marcado (³²P-ATP, ³³P-ATP). Si existe una relación inhibitoria no se comprobará ninguna señal radioactiva o una resolución reducida. Asimismo, son útiles como procedimientos de análisis las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET) y la tecnología de polarización fluorescente (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

25 Otros procedimientos de análisis no radioactivos ELISA utilizan fosfoanticuerpos específicos (Phospho-AK). El Phospho- AK sólo une el sustrato fosforilizado. Este enlace puede ser comprobado con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa, a través de quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Procedimiento Flashplate (Met quinasa):

30 Se utilizaron como placas de prueba las placas de microtitulación Flashplate^R de 96 pocillos de la empresa Perkin Eimer (n° de catálogo SMP200). En la placa de ensayo se pipetan los componentes de la reacción de quinasa descrita más adelante.

35 La Met quinasa y el sustrato poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ³³PATP marcado radioactivamente en presencia y ausencia de sustancias de prueba en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente, durante 3 horas. La reacción se detiene con 150 µl de una solución de 60mM de EDTA. Tras la incubación, durante otros 30 minutos, a temperatura ambiente, se extraen por absorción los residuos y los pocillos son lavados tres veces con, respectivamente, 200 µl de una solución al 0,9 % de NaCl. La medición de la radioactividad ligada se lleva a cabo mediante un equipo de medición de escintilación (Topcount NXT, Perkin-Elmer). Como valor pleno se utiliza la reacción de quinasa sin inhibidor. Éste debería aproximadamente en el área

de 6000-9000 cpm. Como valor farmacológico cero se utiliza la estaurosporina con una concentración final de 0,1 mM. Una determinación de los valores de inhibición (IC50) se lleva a cabo utilizando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de la quinasa por pocillo:

30 µl de búfer de ensayo

5 10 µl de la sustancia a evaluar en el búfer de ensayo, con 10 % de DMSO

10 µl de ATP (concentración final 1 µM en frío, 0,35 µCi ³³P-ATP)

50 µl de mezcla de Met quinasa/sustrato en el búfer de ensayo;

(10 ng de enzima/pocillo, 50 ng de pAGLT/pocillo)

Soluciones utilizadas

10 - Búfer de ensayo

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 µM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

15 1 mM de ditioneitol (DTT)

pH= 7,5 (regular con hidróxido de sodio)

- Solución de detención

60 mM de titriplex III (EDTA)

- ³³P-ATP: Perkin Elmer

20 - Met quinasa: Upstate, n° de catálogo 14-526, Stock 1 Pg/10 Pl; act espec.

954 U/mg;

- Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma n° de cat. P1152

Pruebas in vivo (FIG. 1/1)

25 Desarrollo experimental: Al llegar, los ratones BALB/c hembras (criador: Charles River Wiga) tenían una edad de cinco semanas. Fueron aclimatizados durante 7 días a las condiciones locales. Posteriormente, se le inyectaron a cada ratón 4 millones de células TPR-Met / NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca++ ni Mg++) en el área pélvica, en forma subcutánea. Tras 5 días los animales fueron randomizados en tres grupos, de modo que cada grupo de 9 ratones presentaba un volumen tumoral medio de 110 µl (amplitud: 55 - 165). Al grupo de control se le suministraron por sonda esofágica diariamente 100 µl de vehículo (0,25 % de metilcelulosa / 100 mM de tampones de acetato, pH 5,5), a los grupos de tratamiento se les aplicaron 200 mg/kg de "A56" o "A91" disueltos en el vehículo (el volumen también era de 100 µl /animal). Tras 9 días, los elementos de control presentaban un volumen medio de 1530 µl y se finalizó la prueba.

30 Medición del volumen tumoral: La longitud (L) y el ancho (B) se midieron con un vernier y el volumen tumoral se calculó según la fórmula $L \times B \times B / 2$.

35 Condiciones de mantenimiento: 4 a 5 animales por jaula, alimentados con con alimento comercial para ratones (Sniff).

Los compuestos "A18" y "A22" presentan un efecto antitumoral convincente.

En adelante, y anteriormente, todas las indicaciones de temperatura se efectúan en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento usual" significa: que en caso de ser necesario se agrega agua, en caso de ser necesario, se regulan, según la constitución del producto final, los valores de pH entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

5

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización de choque electrónico) M⁺
 FAB (bombardeo con átomos acelerados) (M+H)⁺
 ESI (ionización por electrospray) (M+H)⁺

10 APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry o ionización química por presión atmosférica- espectroscopia de masa) (M+H)⁺.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización de choque electrónico) M⁺
 FAB (bombardeo con átomos acelerados) (M+H)⁺
 ESI (ionización por electrospray) (M+H)⁺

15 APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry o ionización química por presión atmosférica- espectroscopia de masa) (M+H)⁺.

Métodos de HPLC:

Análisis de HPLC/MS

20 Se realizan en una columna de 3 μ de Silica-Rod, con un gradiente de 210 segundos de 20 a 100 % de agua/ acetonitrilo / 0.01 % de ácido trifluoroacético, a 2,2 ml/min de flujo, y detección a 220 nm.

Análisis de HPLC (método A)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Flujo: 2 ml/min

Disolvente A: H₂O + 0,1 % de ácido trifluoroacético

25 Disolvente B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido trifluoroacético

Gradiente 5 min

0-4 min: 99:1 -> 1:99

4-5 min: 1:99 -1:99

Análisis de HPLC (método B)

30 Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Flujo: 4 ml/min

Disolvente A: H₂O + 0,05 % de HCOOH

Disolvente B: acetonitrilo + 10 % del disolvente A

Gradiente 8 min

35 0-1 min: 99:1 -> 99:1

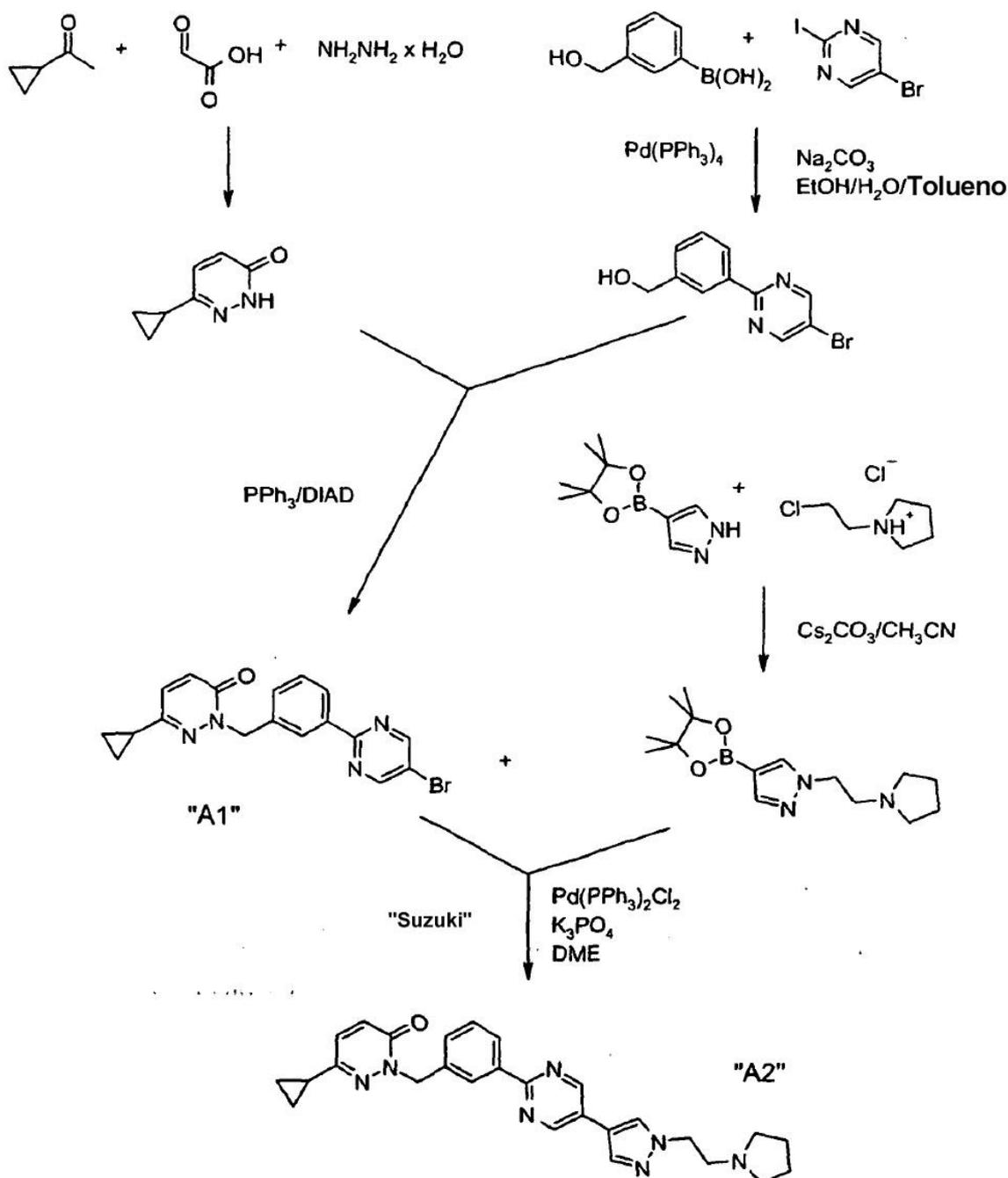
1-7 min: 99:1 - 1:99

7-8 min: 1:99 -> 1:99

Tiempo de retención Rt. En minutos [min]

Ejemplo 1

- 5 La obtención de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona ("A1") y 6-ciclopropil-2-(3-{[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A2") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



5 1.1 Una mezcla de 16,6 g (180 mmol) de monohidrato de ácido glicólico y 50 ml (535 mmol) de ciclopropilmetilcetona se calientan durante dos horas bajo agitación a 120°C. La mezcla de reacción se refrigera a 40°C y se agregan 70 ml de agua y 14 ml de solución acuosa de amoníaco al 32 %. Esta mezcla se extrae tres veces con diclorometano. La fase acuosa se mezcla con 8,7 ml (179 mmol) de hidróxido de hidracina y se calienta durante una hora para el reflujo. La mezcla de reacción se refrigera a temperatura ambiente. La precipitación obtenida de este modo fue aspirada, lavada con Dioxano y secada al vacío. 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 137.

10 1.2 A una solución mantenida bajo nitrógeno, de 427 g (1,50 mol) de 5-bromo-2-yodopirimidina en 1.5 l de tolueno se agrega una solución de 318 g (3,00 mmol) de carbonato de sodio en 1,5 l de agua. Esta mezcla se calienta a 80°C, se agregan 34,7 g (30 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y una solución de 228 g (1,50 mol) de ácido 3-(hidroximetil)-benzoborónico en 3 l de etanol. Posteriormente, la mezcla de reacción se calienta otras 18 horas para el reflujo. La mezcla de reacción se refrigera a temperatura ambiente, se filtra y se distribuye entre agua y terc.-butilmetiléter. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se reduce a un volumen de 1 l. La precipitación obtenida fue aspirada y lavada con tolueno. [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol como cristales incoloros; ESI 265,267.

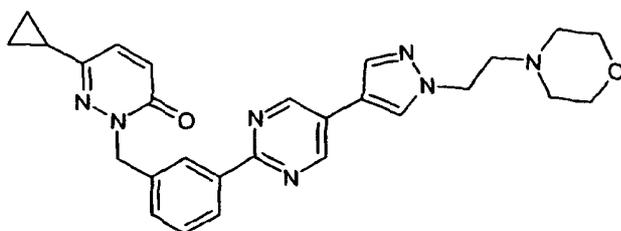
15 1.3 una solución mantenida bajo nitrógeno, de 2,23 g (8,41 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol, 1,49 g (10,9 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 3,34 g (12,6 mmol) de trifenilfosfina en 80 ml de THF se refrigeran en un baño helado y se agrega lentamente por goteo 2,61 ml (12,6 mmol) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se redujo por evaporación. El producto restante se purificó en columna en gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se reúnen, evaporan y se cristalizan a partir de isopropanol: 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona ("A1") como cristales incoloros; ESI 383, 385; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0.80 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.46 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.27 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 1 Hz, 1H), 9.07 (s, 2H).

25 1.4 Una solución de 8,58 g (43,3 mmol) de pinacoléster de ácido pirazol-4-borónico en 86 ml de acetonitrilo se mezcla con 15,0 g (86,7 mmol) de hidrocloreto de N-(2-cloretil)-pirrolidina y 42,4 g (130 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión obtenida se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el producto restante se lava con acetonitrilo. El producto filtrado se reduce por evaporación y el producto restante se distribuye entre solución de cloruro de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. 10,9 g de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como aceite amarillo; ESI 292.

35 1.5 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 394 mg (1,00 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 337 mg (1,10 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en 10 ml 1,2-dimetoxietano se mezcla con 425 mg (2,0 mmol) de trihidrato de tripotasiofosfato y 56,2 mg (0,08 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio y se agitó 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se filtra por tierra de infusorios y el producto restante se lava con diclorometano. El producto filtrado se evapora y el producto restante se somete a una cromatografía en una columna en gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. 6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A2") como aceite incoloro, ESI 468;

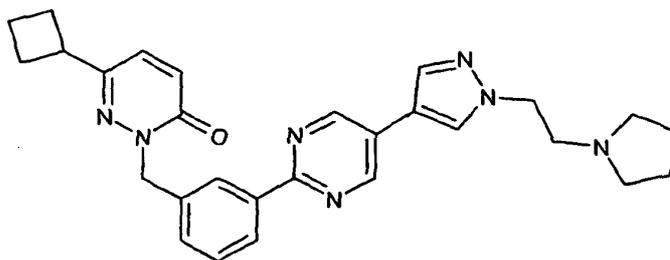
40 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0.82 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.14 (s, 2H).

De modo análogo se obtienen los siguientes compuestos 6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona



("A3"), ESI 484;

45 6-ciclobutil-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona



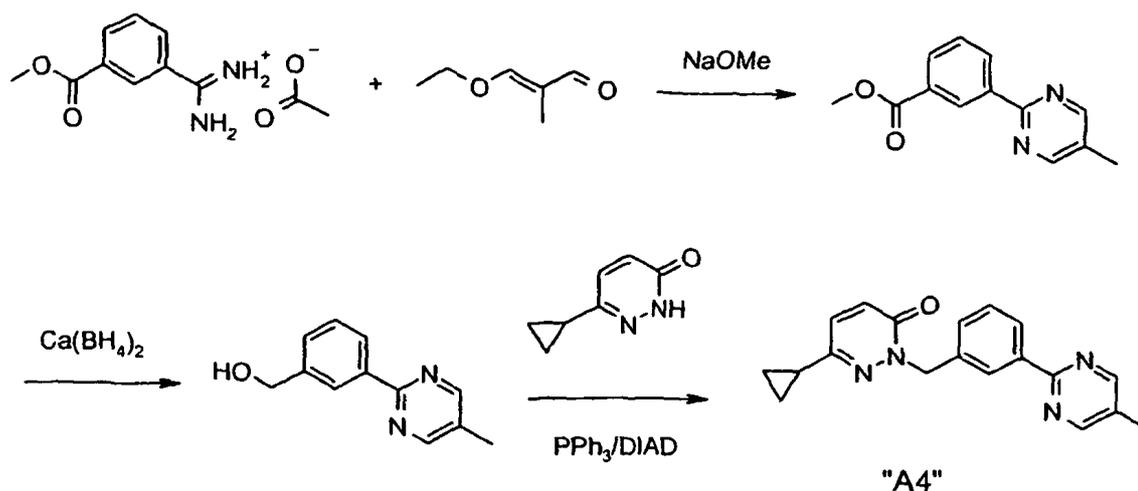
("A15");

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] 1.67 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.50 (quintett, J = 8.5Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.36 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.12 (s, 2H).

5

Ejemplo 2

La obtención de 6-ciclopropil-2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A4") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:

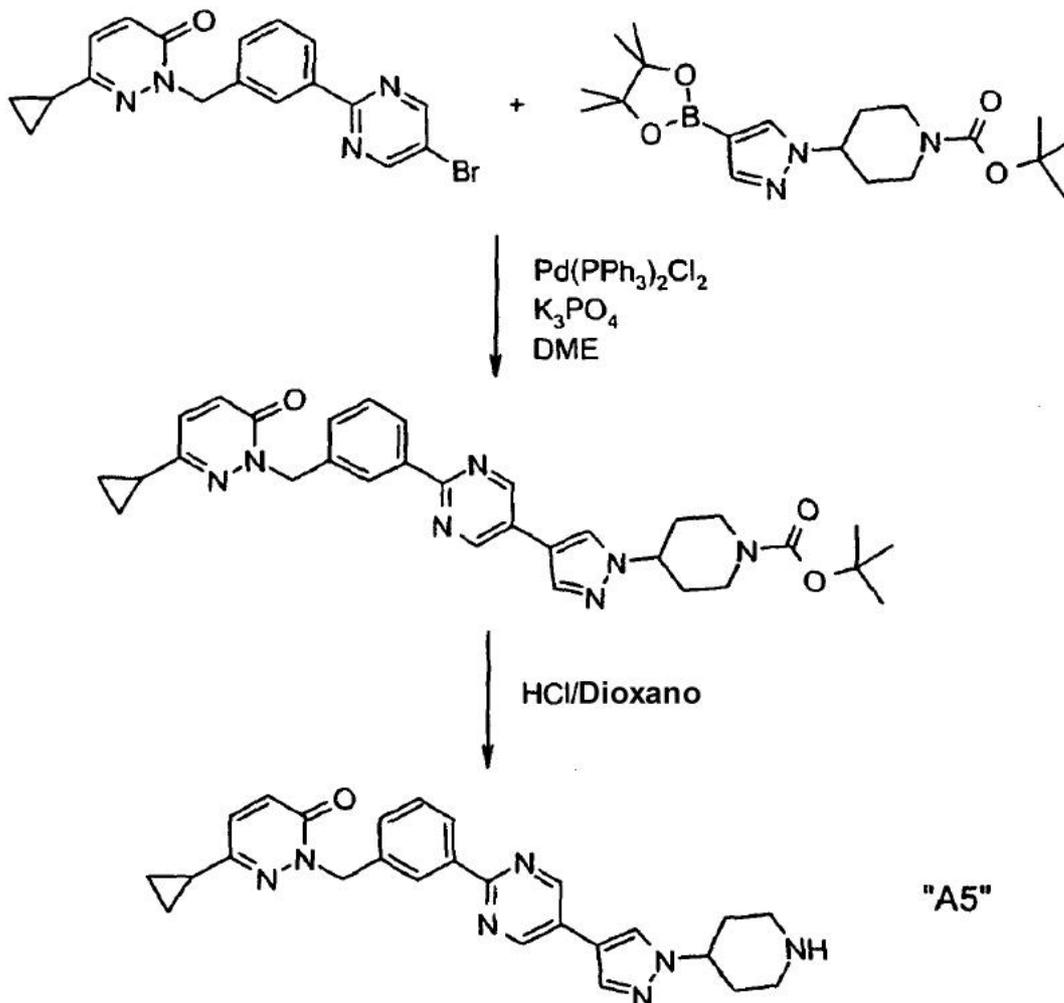


- 10 2.1 Una suspensión de 2,41 g (10,0 mmol) de acetato de metiléster de ácido 3-carbamimidoil-benzoico en 40 ml de metanol se mezcla con 1,31 ml (11,0 mmol) de 3-etoximetacroleína y 2,04 ml (11,0 mmol) de una solución al 30 % de etanolato de sodio en metanol y la solución resultante se agita durante 18 horas a 50°C. La mezcla de reacción se reduce en vacío y se mezcla con agua. La precipitación obtenida de este modo es aspirada, lavada con Dioxano y secada al vacío. Metiléster de ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)-benzoico como cristales incoloros; ESI 229.
- 15 2.2 A una suspensión de 400 mg (10,6 mmol) de borohidruro de sodio en 20 ml de THF se agregan 600 mg (5,41 mmol) de cloruro de calcio en polvo y la mezcla se agita 1,5 horas a temperatura ambiente. A esta suspensión se le agrega, bajo agitación y por goteo, una solución de 751 mg (3,29 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-metilpirimidin-2-il)benzoico en 10 ml de THF y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con 10 ml de 1 N NaOH, agua y diclorometano, y se filtró. La fase orgánica del producto filtrado se separa, se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se purifica en columna en gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. [3-(5-metilpirimidin-2-il)-fenil]-metanol como sustancia sólida incolora; ESI 201.
- 20 2.3 A una solución de 68,1 mg (0,50 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona, 100 mg (0,50 mmol) de [3-(5-metilpirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 197 mg (0,75 mmol) de trifetilfosfina en 3 ml de THF se agregan por goteo 147 µl (0,75 mmol) de diisopropildiazodicarboxilato y la solución resultante se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora en vacío y el producto restante se somete a una cromatografía en una columna en gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. 6-ciclopropil-2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A4") como sustancia sólida incolora; ESI 319.

25

Ejemplo 3

La obtención de 6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A5") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema.



5

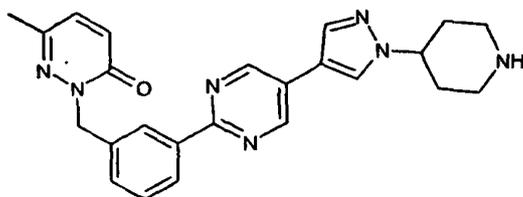
3.1 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 599 mg (1,50 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)bencil]-6-ciclopropil- 2H-piridazin-3-ona y 623 mg (1,65 mmol) de terc.-butiléster de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1- il]-piperidin-1-carboxílico (obtenido según WO 2007/066187) en 15 ml 1,2-dimetoxietano se mezcla con 637 mg (3,0 mmol) de trihidrato de tripotasiofosfato y 84,2 mg (0,12 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio y se agitó 18 horas a 80° C. La mezcla de reacción se filtra por tierra de infusorios y el producto restante se lava con diclorometano. El producto filtrado se lava con agua. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se purifica en columna en gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. terc.-butiléster de ácido 4-(4-{2-[3-(3-ciclopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il}-pirazol-1- il)-piperidin-1-carboxílico como aceite amarillento de elevada viscosidad; ESI 554.

3.2 Una suspensión de 692 mg (1,24 mmol) de terc.-butiléster de ácido 4-(4-{2-[3-(3-ciclopropil-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de 4 N HCl en Dioxano se mezcla con 2 ml de metanol y se calienta 5 minutos a 80° C. La mezcla de reacción se reduce por evaporación y se mezcla sucesivamente con agua, diclorometano y una solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio. La fase orgánica se seca separa, se seca sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se cristaliza a partir de terc.-butilmetiléter. 6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A5") como cristales incoloros; ESI 454;

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm] 0.81 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.14 (s, 2H).

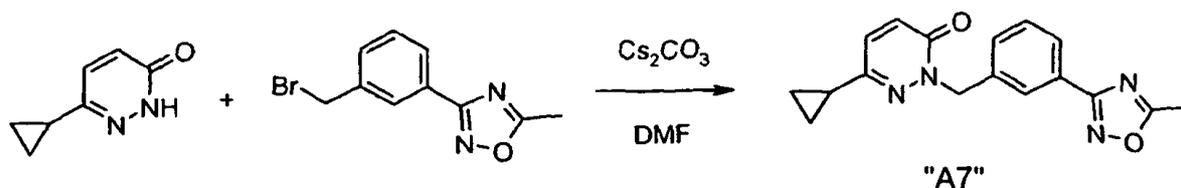
5 De manera análoga se obtiene el compuesto 6-metil-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona.



("A6"), ESI 428.

Ejemplo 4

La obtención de 6-ciclopropil-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A7") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



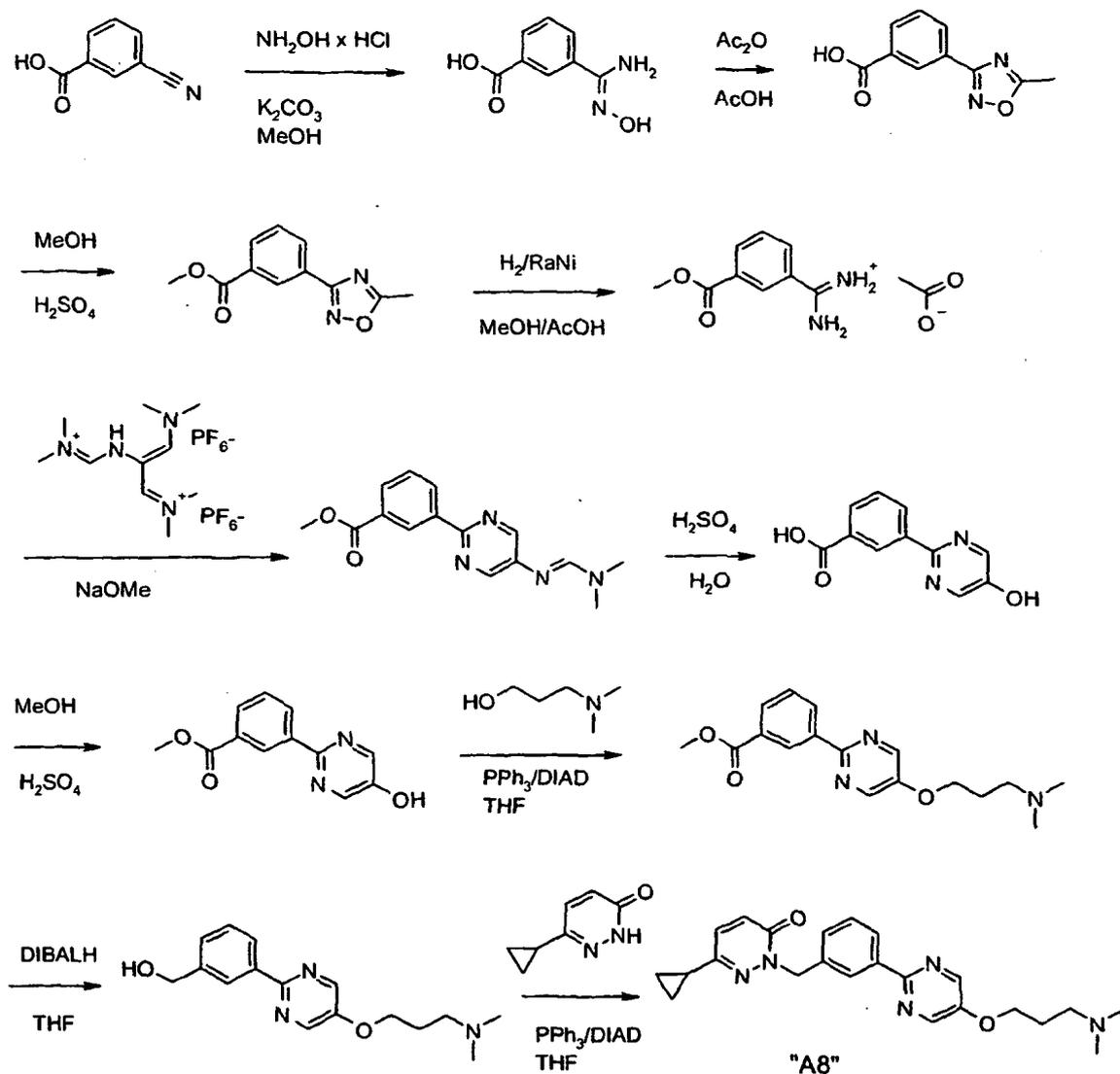
10

Una solución de 68,1 mg (0,50 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 126,5 mg (0,50 mmol) de 3-(3-bromometil-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (obtenido según W. W. K. R. Mederski et al, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) en 1 ml de dimetilformamida (DMF) se mezcla con 169 mg (1,0 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión obtenida se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y terc.-butilmetiléter. La fase orgánica se seca separa, se seca sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se purifica en columna en gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. 6-ciclopropil-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A7") como cristales incoloros; ESI 309.

15

Ejemplo 5

20 La obtención de 6-ciclopropil-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A8") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



- 5.1 A una suspensión de mantenida a 30°C de 500 g (3,40 mmol) de ácido 3-cianobenzoico en 8 l de metanol se agregan bajo agitación y por porciones 1 382 g (10,0 mmol) de carbonato de potasio. Posteriormente se agregan, a una temperatura interna de 40 a 45°C, 695 g (10,0 mol) de cloruro de hidroxilamonio en pequeñas porciones. Luego se calienta la mezcla de reacción durante 15 horas hasta alcanzar la ebullición. La mezcla de reacción se reduce en vacío, se disuelve con agua y se acidifica con un ácido clorhídrico acuoso al 37%. La precipitación obtenida de este modo fue aspirada, lavada con Dioxano y secada al vacío. Ácido 3-(N-hidroxycarbamimidoil)-benzoico como cristales incoloros; ESI 181.
- 5.2 Una mezcla de 614 g (3,41 mol) de ácido 3-(N-hidroxycarbamimidoil)-benzoico, 756 ml (8,0 mol) de anhídrido de ácido acético y 2 l de ácido acético se calientan 14 horas a una temperatura de 118°C. La mezcla de reacción se refrigera a 6°C y se aspira. El producto restante se absorbe con 2 l de agua, se absorbe y se lava bien con agua. El producto restante se cristaliza a partir de etanol/agua. Ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico como cristales incoloros; F. 225°C; ESI 205.
- 5.3 Una solución de 30,0 g (147 mmol) de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 150 ml de metanol se mezclan con 7,83 ml (5 mmol) de ácido sulfúrico y se calientan a ebullición durante 18 horas. La mezcla de reacción se refrigera en un baño de hielo, se mezcla con agua, se aspira y se lava bien con agua: Metiléster de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico como cristales incoloros; ESI 219.
- 5.4 Una solución de 327 g (1,47 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 150 ml de metanol se mezclan con 150 ml de ácido acético, 150 ml de agua y 50 g de níquel Raney y se hidrogenan durante 18 horas a temperatura ambiente y bajo presión normal. El catalizador se filtra y la materia filtrada se evapora. El

producto restante se absorbe con terc.-butilmetiléter, se calienta hasta la ebullición y se aspira. El producto restante se seca en vacío. Acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio como cristales incoloros; ESI 179.

5.5 A una suspensión de 259 g (1,09 mol) de acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio y 528 g (1,08 mol) de (2-dimetilamino-1-[dimetil- imoniometil]-vinilamino)-metileno)-dimetil- amonii- dihexafluorofosfato (obtenido según C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817) en 1 l de metanol se agregan por goteo y bajo agitación 2.2 l de una solución fresca de 1,5 M de etanolato de sodio. Luego la mezcla de reacción se calienta dentro de un lapso de 40 min a 60°C y se mantiene durante 30 min a dicha temperatura. Luego la mezcla de reacción se refrigera a temperatura ambiente, se diluye con 10 l de diclorometano y se lava tres veces con 5 l de agua respectivamente. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se cristaliza a partir de acetato de etilo.

Metiléster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-benzoico como cristales beige; F. 140°C, ESI 285.

5.6 Una suspensión de 103,5 g (364 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-dimetilaminometilenoamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 1,3 l de agua se mezclan con 160 ml (2,88 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y se calientan a ebullición durante 4 horas. La mezcla de reacción se refrigera a temperatura ambiente y se diluye agua y se aspira. El producto restante es lavado con agua secado al vacío. ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico como cristales marrones; ESI 217.

5.7 Una suspensión de 88,0 g (366 mmol) de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico en 1,4 l de metanol se mezcla con 32,7 ml (445 mmol) de cloruro de tionilo y se calienta a ebullición durante 2 horas. Se agregan luego 20 ml (276 mmol) de cloruro de tionilo y otros 10 ml (138 mmol) de cloruro de tionilo. Tras cada adición la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se reduce en vacío hasta alcanzar un volumen de, aproximadamente, 300 ml y la precipitación obtenida se filtra y se seca al vacío. Metiléster de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico como cristales marrones; ESI 231.

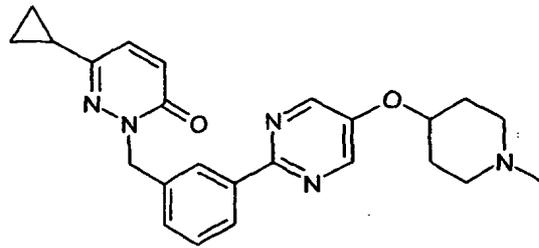
5.8 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 6,1 g (26,5 mmol) metiléster de ácido (5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico, 10,5 g (39,8 mmol) de trifenilfosfina y 4,76 ml (39,8 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol en 200 ml de THF se refrigera en baño de hielo y se agrega lentamente por goteo y bajo agitación 8,21 ml (39,8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se redujo por evaporación en vacío. El producto restante se distribuye entre diclorometano y una solución de sulfato de hidrógeno de potasio. La fase acuosa se separa, se lleva con la sosa cáustica acuosa a un pH de 12 y se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se purifica en columna en gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Metiléster de ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico como cristales incoloros; ESI 316.

5.9 A una solución mantenida bajo nitrógeno, de 12,6 g (40,0 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en 200 ml de THF se agregan por goteo y bajo agitación a 200 ml de una solución de 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. Tras una hora de agitación a temperatura ambiente se agregan por goteo 10 ml de una solución saturada acuosa de sulfato de sodio. La precipitación obtenida fue aspirada y lavada con diclorometano. El producto filtrado se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se absorbe en una mezcla de dietiléter y éter de petróleo. La precipitación obtenida es aspirada, lavada con éter de petróleo y secada al vacío. {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como cristales incoloros; F. 95 - 97 °C; ESI 288.

5.10 Una solución de 144 mg (0,50 mmol) de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol, 88,5 mg (0,65 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 199 mg (0,75 mmol) de trifenilfosfina en 1 ml de THF se refrigeran en un baño helado y se agrega lentamente por goteo 160 mg (0,75 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Tras una hora de agitación a temperatura ambiente se agregan 2 N de ácido clorhídrico acuoso. La fase acuosa se extrae y se lava tres veces con acetato de etilo. La fase acuosa se separa, se lleva con 2 N de sosa cáustica acuosa a un pH de 14 y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se purifica con HPLC preparativo. Las fracciones que contienen el producto se evaporan, se disuelven en 0,5 ml de 1 N de ácido clorhídrico acuoso y algo de agua y se liofilizan: 6-ciclopropil-2-[3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A8") hidrocloreto como vidrio incoloro ESI 406; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0.80 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.78 (d, J = 5 Hz, 6H), 3.22 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 10.57 (bs, 1H).

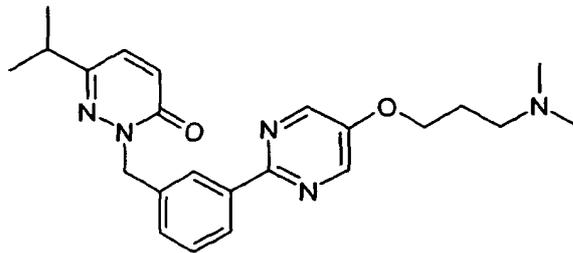
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

6-ciclopropil-2-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona



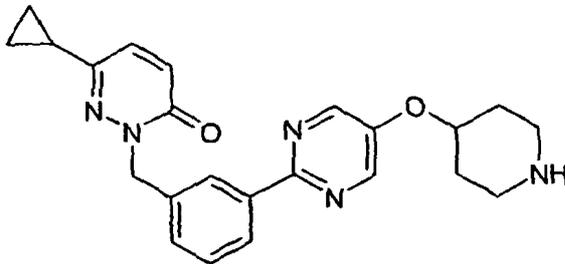
("A9"), ESI 418;

Formiato de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxil-pirimidin-2-il)-bencil]-6-isopropil-2H-piridazin-3-ona



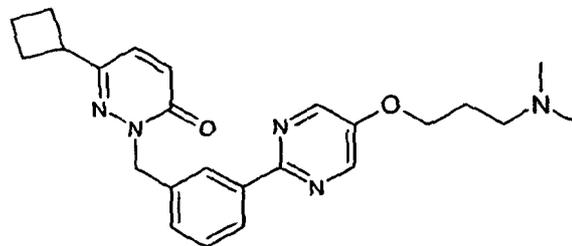
("A10"), ESI 408;

5 6-ciclopropil-2-{3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2 H-piridazin-3-ona (obtención a través de compuestos de protección Boc)



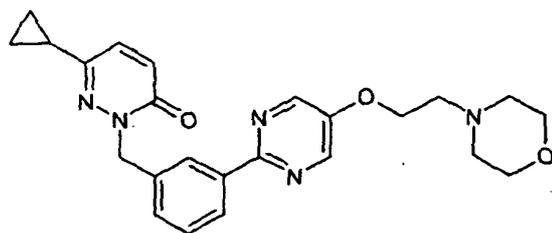
("A11"), ESI 404;

6-ciclobutil-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona



("A16");

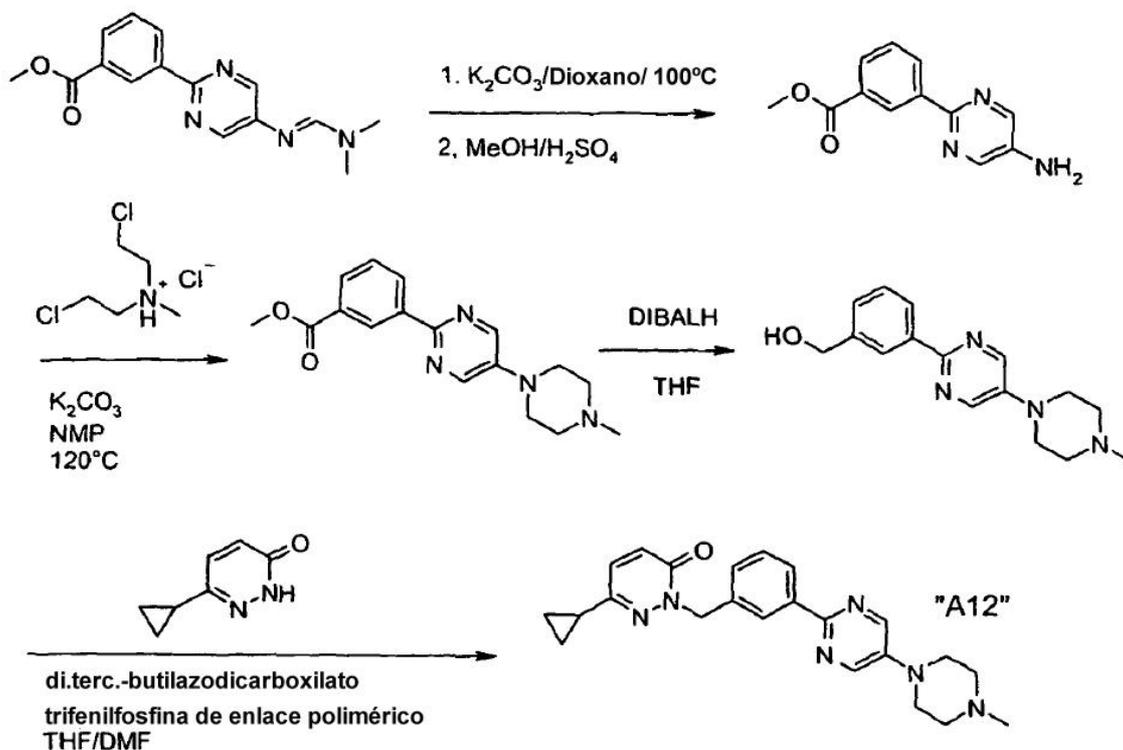
10 6-ciclopropi4-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona



("A17").

Ejemplo 6

La obtención de 6-ciclopropil-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il] bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A12") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:



5

6.1 Una solución de 23,3 g (82,1 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilen-amino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 300 ml de dioxano se mezcla con una solución de 30 g (215 mmol) de carbonato de potasio en 500 ml de agua y se mezcla durante 12 horas a 100° C. La mezcla de reacción se refrigera a temperatura ambiente y se regula un valor de pH de 6-7 con 35 ml de un ácido clorhídrico acuoso al 37 %: La solución se reduce aún más en vacío y es liofilizada (ácido crudo de 3-(5-amino-pirimidin-2-il)-benzoico; ESI 216). El producto restante es mezclado con 400 ml de metanol y a la suspensión obtenida se agrega por goteo y bajo refrigeración de hielo 26 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se agita 6 horas a temperatura ambiente, luego se agregan 500 ml de agua y bajo refrigeración de hielo se agrega una sosa cáustica acuosa al 32 % hasta alcanzar un valor de pH básico. La extracción se realiza con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. Metiléster de ácido 3-(5-aminopirimidin-2-il)-benzoico como sustancia sólida marrón; ESI 230.

6.2 Una solución de 2,50 g (10,9 mmol) de metiléster de ácido 3-(5-aminopirimidin-2-il)-benzoico en 10 ml de 1-metil-2-pirrolidona se mezcla con 2,59 g (1,7 mmol) de carbonato de potasio y 3,6 g (1,7 mmol) de cloruro de bis-(2-cloroetil)-metil-amonio y la suspensión se agita bajo argón durante 18 horas a 120°C y durante 6 horas a 140°C. La mezcla de reacción se refrigera a temperatura ambiente, mezcla con 150 ml de agua y se filtra con tierra de infusorios. La materia filtrada se lleva con sosa cáustica acuosa al 32 % a un pH de 14 y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio y se reducen por evaporación. Metiléster de ácido 3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzoico como aceite marrón; ESI 313.

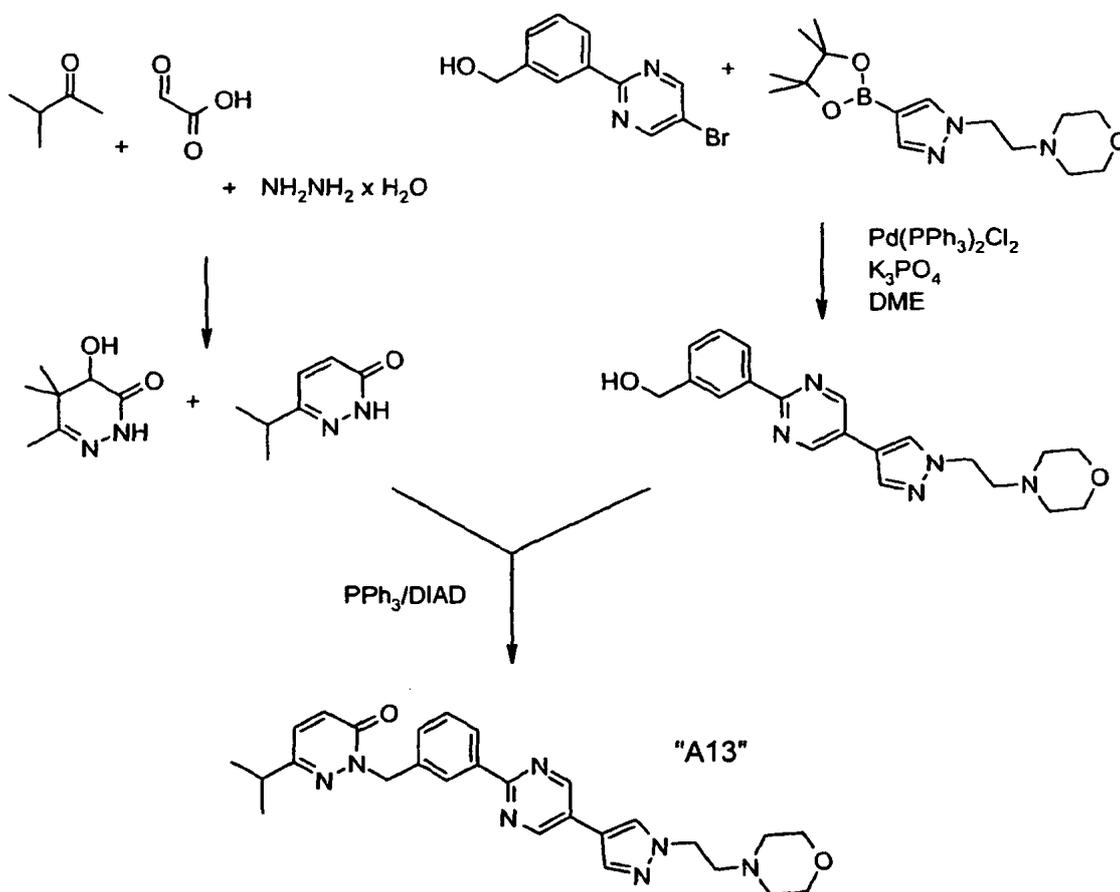
20

6.3 A una solución mantenida bajo argón, de 860 mg (2,75 mmol) de metiléster de ácido 3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-benzoico en 16 ml de THF se agregan, a temperatura ambiente, por goteo y bajo agitación a 13,8 ml de una solución de 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. La mezcla de reacción se mezcla con 3 ml de una solución de sulfato de sodio saturada y diclorometano. La precipitación obtenida fue aspirada y lavada con diclorometano. El producto filtrado se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. {3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como sustancia sólida amarilla; ESI 285.

6.4 Una solución mantenida bajo argón de 54,7 mg (0,402 mmol) de 6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona y 114 mg (0,402 mmol) de {3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 3 ml de THF y 1 ml de DMF se mezcla con 402 mg (corresponde a 1,2 mmol) de trifetilfosfina de enlace polimérico y 277 mg (1,20 mmol) de di-terc.-butilazodicarboxilato y se agita 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae por absorción en tierra de infusorios. La materia filtrada se reduce por evaporación y se purifica con HPLC preparativo. 6-ciclopropil-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A12") bistrifluoracetato como aceite incoloro; ESI 403.

Ejemplo 7

15 La obtención de 6-isopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il] pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A13") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema.



7.1 Una mezcla de 14,4 g (157 mmol) de monohidrato de ácido glicólico y 50 ml (464 mmol) de isopropilmetilcetona se calientan durante dos horas bajo agitación a 120°C . La mezcla de reacción se refrigera a 40°C y se agregan 70 ml de agua y 12 ml de solución acuosa de amoníaco al 32 %. Esta mezcla se extrae tres veces con diclorometano. La fase acuosa se mezcla con 7,55 ml (155 mmol) de hidróxido de hidracina y se calienta durante 18 horas para el reflujo. La mezcla de reacción se refrigera a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se somete a cromatografía en columna en gel de sílice con éter de petróleo/terc.-butilmetiléter como eluyente. Se obtiene 4-hidroxi-5,5,6-trimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros (ESI 157) y 6-isopropil-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros (ESI 139).

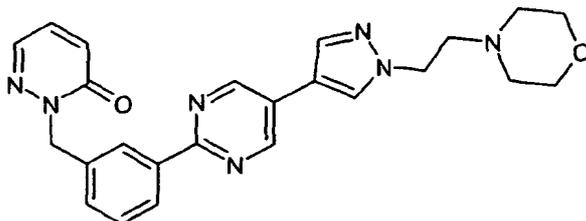
Según este método también se fabrica: 6-ciclobutil-2H-piridazin-3-ona.

5 7.2 Una solución mantenida bajo nitrógeno, de 2,65 g (10,0 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 3,38 g (11,0 mmol) de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-etil}-morfolina en 50 ml de 1,2-dimetoxietano se mezcla con 4,25 g (2,0 mmol) de trihidrato de tripotasiofosfato y 842 mg (1,2 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio y se agita 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se mezcla con diclorometano y agua, se filtra por tierra de infusorios y el producto restante se lava con diclorometano. La fase orgánica se seca separa, se seca sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se cristaliza a partir de 2-propanol. Se obtiene (3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-metanol como cristales amarillentos; ESI 366.

10 7.3 una solución mantenida bajo nitrógeno, de 324 mg (0,70 mmol) de (3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-metanol, 131 mg (0,91 mmol) de 6-isopropil-2H-piridazin-3-ona y 278 mg (1,05 mmol) de trifenilfosfina en 1,4 ml de THF se refrigeran en un baño helado y se agrega lentamente por goteo 217 µl (1 056 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se redujo por evaporación. El producto restante se purificó en columna en gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se obtiene 6-isopropil-2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A13") como cristales amarillos, ESI 486;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ[ppm] 1.20 (d, J = 7 Hz, 6H), 2.44 (m, 4H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.90 (septett, J = 7 Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 4.30 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.13 (s, 2H).

20 De modo análogo se obtiene el siguiente compuesto 2-(3-{5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A14") Trifluoracetato

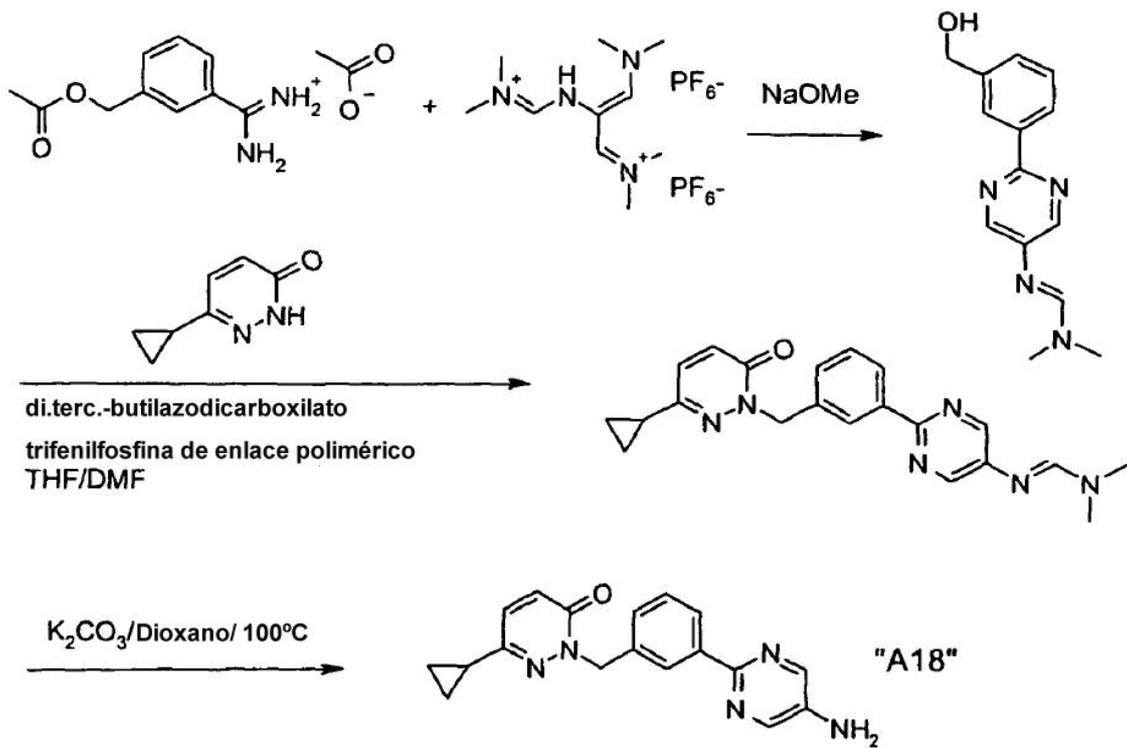


("A14"), ESI 444.

Ejemplo 8

25 La obtención de 2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona ("A18") se lleva a cabo de manera análoga al siguiente esquema:

Los pasos de reacción individuales se llevan a cabo de manera análoga a las correspondientes reacciones de los ejemplos 5 y 6:



Datos farmacológicos

Tabla 1 inhibición de la Met-quinasa (ensayo de enzima y/o ensayo de células)

Compuesto nº	IC ₅₀ (enzima)	IC ₅₀ (célula)
"A1"	A	B
"A2"	A	A
"A3"	A	A
"A4"	A	B
"A5"	A	A
"A6"	A	B
"A7"	B	C
"A8"	A	A
"A9"	A	A
"A10"	A	B
"A11"	A	B
"A12"	A	A

"A13"	A	B
"A14"	A	B
"A15"	A	A
"A18"	B	B
IC ₅₀ : 1 nM - 0,1 uM = A 0,1 PM - 10 PM = B > 10 PM = C		

Los siguientes ejemplos corresponden a medicamentos:

Ejemplo A: Frascos para inyección

- 5 Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I y 5 g de di sodio hidrogeno fosfato es regulada en 3 l de agua bidestilada con 2 N de ácido clorhídrico, hasta alcanzar un pH de 6,5, es sometida a filtración estéril, trasvasada a frascos para inyección, liofilizada en condiciones estériles y cerrada estérilmente. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se la vierte en moldes y se la deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución de 1 g de una sustancia activa de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1 l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede ser utilizada en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Pastillas

- 20 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensan de manera usual para obtener pastillas, de modo tal que cada pastilla contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E, se prensan las pastillas que luego son revestidas de manera habitual con un baño de sacarosa, fécula de patata, talco, traganto y colorante.

- 25 **Ejemplo G: Cápsulas**

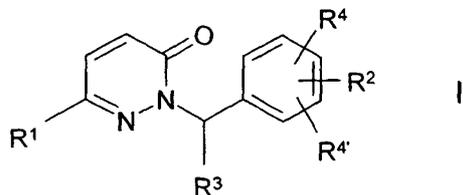
2 kg de sustancia activa de la fórmula I se rellenan de manera habitual en cápsulas de gelatina rígida, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

- 30 Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada es sometida a filtrado estéril, trasvasada a ampollas, liofilizada en condiciones estériles y cerrada. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 R¹ es H o A,

R² es un heterociclo aromático de 5 o 6 eslabones, saturado o insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, N=CR³N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nHet, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, S[C(R³)₂]_nHet, NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_nHet, NHCON(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, [C(R³)₂]_nNHCO[C(R³)₂]_nHet, CON(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nNR³COA, CONR³[C(R³)₂]_nOR³, CONR³[C(R³)₂]_nHet, COHet, COA y/o =O (oxígeno carbonilo),

R³ es H o A,

15 R⁴, R^{4'} son, respectivamente independientes entre sí H, Hal, A, OR³, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂ o S(O)_mA,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o mono, bi o trisustituido con Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO- Het, Het, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet, NHCOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nHet, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet, CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nHet y/o COA

25 Het es un fenilo, naftilo o bifenilo sustituido, un heterociclo mono bi o trinuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por Hal, A, [C(R³)₂]_nOR³, [C(R³)₂]_nN(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, [C(R³)₂]_nHet¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),

Het¹ es un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede estar mono o bisustituido por A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno carbonilo),

30 A es alquilo no ramificado o de cadena ramificada con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos H pueden estar reemplazados por F y/o en donde uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O, NH, S, SO, SO₂ y/o por grupos CH=CH,

o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

35 m es 0, 1 o 2,

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos conforme a la reivindicación 1, los cuales

R^2 es un heterociclo de 5 o 6 eslabones, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos N y/u O, que puede ser insustituido o estar mono, bi o trisustituido por Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $O[C(R^3)_2]_nHet$, así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos conforme a la reivindicación 1 o 2, en los cuales

R^4 , R^4 son H,

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en los cuales

Het es, preferentemente, un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que puede ser insustituido o mono, bi o trisustituido por A y/o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en los cuales

A es un alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

o

alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C,

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en los cuales

R^3 es H, metilo, etilo o propilo

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, en los cuales

Het¹ es un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede estar mono o bisustituido por A y/o =O (oxígeno carbonilo),

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, en los cuales

R^2 es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo de sustitución simple con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $O[C(R^3)_2]_nHet$,

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, en los cuales

Het es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo de sustitución simple con A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

5 así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, en los cuales

Het¹ es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina insustituída o mono, o bisustituída por A y/o =O (oxígeno carbonilo),

10 así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

11. Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, en los cuales

R¹ es H o A,

15 R² es un heterociclo de 5 o 6 eslabones, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos N y/u O, que puede ser insustituído o estar mono, bi o trisustituído por Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $O[C(R^3)_2]_nHet$,

R³ es H, metilo, etilo o propilo,

R⁴, R^{4'} son H,

Het es, preferentemente, un heterociclo mononuclear saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que puede ser insustituído o mono, bi o trisustituído por A y/o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

20 Het¹ es un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos N y/u O, que puede estar mono o bisustituído por A y/o =O (oxígeno carbonilo),

A es un alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

o

25 alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

30 **12.** Compuestos conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, en los cuales

R¹ es H o A,

R² es furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo de sustitución simple con Hal, A, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $O[C(R^3)_2]_nHet$,

35 R³ es H, metilo, etilo o propilo,

R⁴, R^{4'} son H,

Het es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo o pirazinilo de sustitución simple con A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het¹ es pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina insustituída o mono, o bisustituída por A y/o =O (oxígeno carbonilo),

A es un alquilo no ramificado o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

5 o alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

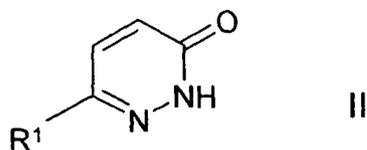
10 **13.** Compuestos conforme a la reivindicación 1, seleccionados del grupo de

Nº	nombre y/o estructura
"A1"	2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona
"A2"	6-ciclopropil-2-(3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A3"	6-ciclopropil-2-(3-[5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A4"	6-ciclopropil-2-[3-(5-metilpirimidin-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A5"	6-ciclopropil-2-(3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A6"	6-metil-2-(3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A7"	6-ciclopropil-2-(3-[5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A8"	6-ciclopropil-2-(3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A9"	6-ciclopropil-2-(3-[5-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A10"	2-(3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-6-isopropil-2H-piridazin-3-ona
"A11"	6-ciclopropil-2-(3-[5-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A12"	6-ciclopropil-2-(3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A13"	6-isopropil-2-(3-[5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A14"	2-(3-[5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A15"	6-ciclobutil-2-(3-[5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A16"	6-ciclobutil-2-(3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A17"	6-ciclopropil-2-(3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A18"	2-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-6-ciclopropil-2H-piridazin-3-ona

así como sus sales de uso farmacéutico, tautómeros y estereoisómeros, inclusive sus mezclas en todas las proporciones.

14. Procedimiento para la obtención de de compuestos de la fórmula I, acorde a las reivindicaciones 1 a 13, así como sus sales solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, caracterizado porque

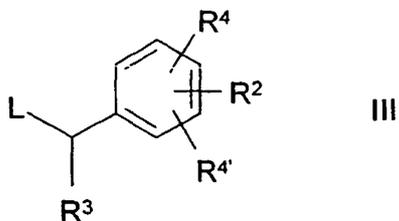
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



5 en donde

R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



en donde R², R³, R⁴ y R^{4'} tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

10 L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente reactivo,

o

b) se convierte un radical R² en otro radical R^{2'}, de la siguiente manera:

i) se arila un heterociclo,

ii) se acila o alquila un grupo amino,

15 iii) se eteriza un grupo hidroxilo,

o

c) se libera de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un medio solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

20 una base o un ácido de la fórmula I es convertida en una de sus sales.

15. Medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I acorde a las reivindicaciones 1 a 13 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, así como, eventualmente, excipientes y/o adyuvantes.

25 16. Utilización de compuestos acordes a las reivindicaciones 1 a 13, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, para la utilización para el tratamiento de enfermedades, asimismo, la enfermedad por tratar es un tumor sólido o un tumor del sistema sanguíneo e inmune.