



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 152**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

C07D 237/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08749296 .3**

96 Fecha de presentación : **02.05.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2152370**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **Derivados de ariléter piridazinona.**

30 Prioridad: **01.06.2007 DE 10 2007 025 717**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.10.2011

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

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

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

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 ariléter piridazinona

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se basa en la tarea de hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden utilizarse para la obtención de medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la señal de transducción de quinasas, principalmente de las tirosina-quinastas y/o serina/treonina-quinastas, desempeñan un papel, además de composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como el uso de compuestos para el tratamiento de enfermedades condicionadas por quinasas.

10 La presente invención hace referencia principalmente a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la señal de transducción de MET-quinasa desempeñan un papel.

15 Uno de los principales mecanismos mediante el que se origina la regulación celular se basa en la transducción de señales extracelulares a través de la membrana, las cuales, a su vez, modulan las rutas bioquímicas en la célula. La fosforilación de las proteínas representa un proceso a través del cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, lo que finalmente ofrece como resultado una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están altamente reguladas y con frecuencia se solapan, tal como se infiere de la presencia de muchas proteínas quinasa como también de fosfatasas. La fosforilación de proteína surge de manera preponderante en los residuos de serina, treonina o tirosina, y por ello las proteínas quinasa se clasifican según su especificidad del lugar de fosforilación, es decir, en las serina/treonina-quinastas y tirosina-quinastas. Puesto que la fosforilación es un proceso ampliamente difundido en las células y puesto que los fenotipos celulares son influidos en gran parte por la actividad de estas rutas, en la actualidad se supone que una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades ha de atribuirse a la activación desviante o a las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasas. En consecuencia, se otorgó atención considerable a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (artículo sumario, véase: Weinstein-
20 Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

El rol del receptor MET tirosina-quinasa en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met, dependiente del HGF (hepatocyte growth factor, 'factor de crecimiento de hepatocitos'), es descrito por S. Berthou et al. en *Oncogene*, Vol. 23, No. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor allí descrito SU11274, un compuesto de pirrol-indolina, es adecuado potencialmente para combatir el cáncer.

30 Otro inhibidor MET-quinasa para la terapia contra el cáncer es descrito por J.G. Christensen et al. en *Cancer Res.* 2003, 63 (21), 7345-55. Informan de otro inhibidor de tirosina-quinasa para combatir el cáncer H. Hov et al. en *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está dirigido contra el receptor de HGF cMet. Además, allí se informa que HGF y Met son considerable importantes para el proceso maligno de diversas formas de cáncer como, por ejemplo, mieloma múltiple.

35 Por lo tanto, la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señal de las tirosina-quinastas y/o serina/treonina-quinastas, principalmente de la MET-quinasa es deseable y es un objetivo de la presente invención.

Se halló que los compuestos según la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas, al mismo tiempo que una buena tolerancia.

40 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de la MET-quinasa, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a métodos para su utilización para tratar enfermedades condicionadas por MET-quinasa, enfermedades y males como angiogénesis, cáncer, génesis, crecimiento y proliferación de tumor, arterioesclerosis, oftalmopatías, tales como degeneración macular asociada a la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades
45 inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, cicatrización, rechazo de trasplantes, afecciones metabólicas y del sistema inmune, incluso enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y afecciones de los vasos sanguíneos, también inestabilidad y permeabilidad, y similares en mamíferos.

Los tumores sólidos, principalmente los tumores de rápido crecimiento, pueden ser tratados con inhibidores de la MET-quinasa. Entre estos tumores sólidos se cuentan la leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, estomacal, de laringe y de pulmón, entre ellos adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas.

La presente invención se dirige a métodos para la regulación, modulación o inhibición de la MET-quinasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la MET-quinasa. Principalmente los compuestos de la fórmula I también pueden emplearse en el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias existentes contra el cáncer y/o pueden usarse para recomponer la eficacia de determinadas quimioterapias y radioterapias existentes contra el cáncer.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para el aislamiento y el estudio de la actividad o la expresión de la MET-quinasa. Aparte de esto, son adecuados principalmente para usar en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la MET-quinasa.

Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan un efecto antiproliferativo in vivo en un modelo tumoral de xenotransplante. Los compuestos según la invención se administran a un paciente con trastorno hiperproliferativo, por ejemplo, para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación que acompaña un trastorno linfoproliferativo, para inhibir el rechazo al trasplante, o el daño neurológico debido a la reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa aquí, el término "tratamiento" se usa para referirse tanto a la prevención de enfermedades como también al tratamiento de las patologías preexistentes. La prevención de la proliferación se logra por la administración de los compuestos según la invención antes del manifiesto desarrollo de la enfermedad, por ejemplo, para prevenir el crecimiento de los tumores, para prevenir el crecimiento de metástasis, para disminuir la restenosis que acompaña a la cirugía cardiovascular, etc. De modo alternativo, los compuestos se usan para tratar enfermedades persistentes, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o el paciente puede ser de cualquier especie de mamífero, por ejemplo, de una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso éstas ponen a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse por medio de pruebas in vitro. De manera típica, un cultivo de la célula se combina con un compuesto, según la invención, en distintas concentraciones durante un lapso de tiempo que es suficiente para hacer posible que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para un ensayo in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células subsistentes que quedaron después del tratamiento.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, el trastorno específico, el estado del paciente, etc. De manera típica, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, mientras se conserva la vitalidad del paciente. El tratamiento continúa en general hasta que se presente una reducción considerable, por ejemplo, de al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten esencialmente más células indeseables en el cuerpo.

Para identificar una ruta de transmisión de señales y para detectar las interacciones entre las diferentes rutas de transmisión de señales, diversos 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 determinadas etapas en la cascada de transmisión de señales pueden aprovecharse compuestos interactivos para modular la señal (por ejemplo Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como reactivos para el ensayo de rutas de transmisión de señales dependientes de quinasas en animales y/o modelos cultivos celulares o en las enfermedades clínicas nombradas en esta solicitud.

La medición de la actividad de las quinasas es una técnica bien conocida por el experto en la materia. En la bibliografía se describen sistemas de ensayo genéricos para determinar la actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielítica básica (por ejemplo Campos-Gonzalez, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Se encuentran disponibles numerosos sistemas de ensayos para identificar los inhibidores de quinasas. Por ejemplo, en los ensayos de proximidad de centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) o en los ensayos en placa de centelleo se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es posible detectar una señal radiactiva o solamente es detectable una señal radiactiva menor. Además, las tecnologías de fluorescencia por transferencia de energía resonante con resolución temporal homogénea (HTR- FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son de utilidad como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radiactivos emplean fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-AC solamente se enlaza a un sustrato fosforilado. Este enlace es detectable por quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen, sin estar limitados a ellas, las dolencias que se mencionan a continuación. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de distintas dolencias, donde hay proliferación y/o migración de las células de la musculatura lisa, y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, lo que resulta en un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas neoíntimas. Entre los trastornos vasculares oclusivos de trasplante de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de la vena de implante, restenosis protésico perianastomótico, restenosis post-angioplastia o colocación del stent, y similares.

ESTADO DE LA TÉCNICA

En WO 03/037349 A1 se describen dihidropiridazinonas para combatir el cáncer.

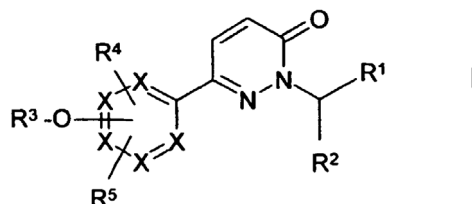
Otras piridazinas para tratar enfermedades del sistema inmune, enfermedades isquémicas e inflamatorias son conocidas de EP 1 043 317 A1 y EP 1 061 077 A1.

En EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fungicidas e insecticidas. Otras piridazinonas se describen como agentes cardiotónicos en US 4,397,854.

En JP 57-95964 se divulgan otras piridazinonas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



donde

R¹ es Ar¹ o Het¹,

R² es H o A,

R³ es Alk-Y o Het³,

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

Alk es alquileo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,

Ar¹ es fenilo sustituido una vez por NR²COOA o OCON(R²)₂,

Het¹ es un heterociclo mono- o binuclear, insaturado o aromático, con 1 hasta 3 átomos de N y/o O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A, NH₂, OR² y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het³ es un heterociclo mono- o binuclear, saturado, con 1 a 3 átomos de N y/o O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het² es un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/o O, que puede estar sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

R^4 , R^5 cada uno, independientemente uno de otro, es H o Hal,

X es CH,

Y es Het^2 , $N(R^2)_2$, $NR^2[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$ o $C(=O)N(R^2)_2$, donde un grupo NH puede estar reemplazado por N-COOA o N-COA,

5 n significa 1, 2, 3 o 4,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

10 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas de solventes inertes a los compuestos que se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcóxidos.

Por derivados utilizables farmacéuticamente se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención, como también los llamados compuestos profármacos.

15 Por derivados profármacos se entienden los compuestos de la fórmula I derivados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se disocian rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Aquí también se incluyen los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describen, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

20 La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano, buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o un médico.

25 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no recibió esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de una enfermedad, un cuadro patológico, un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

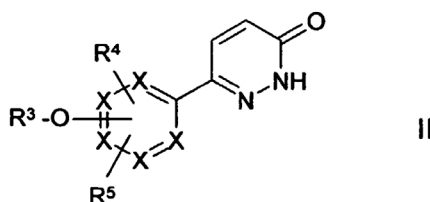
La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" también comprende cantidades que son eficaces para elevar la función fisiológica normal.

30 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Aquí se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

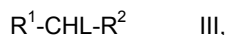
Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un método para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, caracterizado porque

35 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde R^3 , R^4 , R^5 y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

L significa Cl, Br, I o un grupo libre o convertido funcionalmente para ser reactivo,

5 o

b) se transforma un residuo R^1 y/o R^3 en otro residuo R^1 y/o R^3 , acilando, alquilando o eterificando un grupo amino o hidroxilo,

o

10 c) se dejan libres a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un producto solvolizante o hidrogenolizante,

y/o se transforma una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

Previa y posteriormente, los residuos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen los significados indicados para el caso de la fórmula I, siempre que no se indique algo diferentes de manera expresa.

La expresión "carbamoil" significa "aminocarbonilo" y viceversa.

15 A significa alquilo, está sin ramificar (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferiblemente Metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butil, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además 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, más preferiblemente, por ejemplo, trifluormetilo.

20 A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.

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

25 Alk significa preferentemente alquileo lineal o ramificado con 1-6 átomos de C donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por OH, F, Cl y/o Br, como por ejemplo metileno, etileno, propileno, butileno.

Ar^1 significa de manera particularmente preferida fenilo, que está sustituido en posición 3 por NR^2COOA o $OCN(R^2)_2$, muy particularmente preferible por $NHCOOC_2H_5$.

30 Het^1 y Het^3 significan, cada uno independientemente uno de otro, a pesar 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, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1-o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-o-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-o-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 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-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6- quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4] oxazinilo, mas preferible 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o totalmente.

40 A pesar de otras sustituciones, Het^1 y Het^3 también pueden significar, 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, más preferible 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3- etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, más preferible 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.

En otra forma de realización Het¹ significa preferentemente un heterociclo mono- o binuclear insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N y/o O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido uno o dos veces por A, NH₂, OR² y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Het¹ significa de manera particularmente preferida 1,3-dihidro-benzimidazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolinilo, dihidroindolilo o indolilo sin sustituir o sustituido una o dos veces por A, NH₂, OR² y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Het³ significa preferentemente un heterociclo mono- o binuclear, saturado, con 1 a 3 átomos de N y/o O que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Het³ significa de manera particularmente preferida piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo, que pueden estar sustituidos uno o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Het² significa preferentemente un heterociclo saturado mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Het² significa de manera particularmente preferida piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo).

Y significa preferentemente Het², N(R²)₂, NR²(C(R²)₂)_nN(R²)₂ o C(=O)N(R²)₂, donde un grupo NH puede reemplazarse por N-COOA o N-COA.

R⁴, R⁵ significan preferentemente, cada uno independientemente uno de otro H o Hal.

R² significa preferentemente H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, particularmente preferible F o Cl.

Para toda la invención es válido que todos los residuos, como por ejemplo X, A o R², que se presentan varias veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes uno de otro.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y por lo tanto producirse en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I involucra todas estas formas.

En consecuencia, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados con anterioridad. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse por medio de las siguientes subfórmulas Ia a In, que corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, donde sin embargo en Ia, A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;

en Ib, Alk significa alquileo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br;

en Ic, Ar¹ significa fenilo sustituido una vez por NR²COOA o OCON(R²)₂;

en Id, Het¹ significa un heterociclo mono- o binuclear, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N y/o O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A, NH₂, OR² y/o =O (oxígeno de carbonilo);

en Ie, Het¹ significa 1,3-dihidro-benzimidazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolinilo, dihidroindolilo o indolilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por A, NH₂, OR² y/o =O (oxígeno de carbonilo);

en If, Het³ significa un heterociclo mono- o binuclear, saturado con 1 a 3 átomos de N y/o O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo);

en Ig, Het³ significa piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces por A y/u =O (oxígeno de carbonilo);

en Ih, Het² significa un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, el cual puede estar una o dos veces sustituido por A y/o =O (oxígeno de carbonilo);

- 5 en Ii, Het² significa piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo, los cuales pueden estar sustituidos una o dos veces por A y/u =O (oxígeno de carbonilo);

en Ij, R⁴ R⁵, cada uno independientemente uno de otro, significan H o Hal;

en Ik, X significa CH;

- 10 en Il, Y significa Het², N(R²)₂, NR²[C(R²)_n]N(R²)₂ o C(=O)N(R²)₂, donde un grupo NH puede estar reemplazado por N-COOA o N-COA;

en Im, R¹ es Ar¹ o Het¹,

R² es H o A,

R³ es Alk-Y o Het³,

- 15 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

Alk significa alquileo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,

Ar¹ significa fenilo sustituido una vez por NR²COOA o OCON(R²)₂,

- 20 Het¹ significa un heterociclo mono- o binuclear, insaturado o aromático con 1 a 3 átomos de N y/u O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A, NH₂, OR² y/u =O (oxígeno de carbonilo),

Het³ significa un heterociclo mono- o binuclear, saturado con 1 a 3 átomos de N y/u O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido uno o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het² significa un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, el cual puede estar sustituido una o dos veces por A y/u =O (oxígeno de carbonilo),

- 25 R⁴, R⁵, cada uno independientemente uno de otro, es H o Hal,

X es CH,

Y significa Het², N(R²)₂, NR²[C(R²)_n]N(R²)₂ o C(=O)N(R²)₂, donde un grupo NH puede estar reemplazado por N-COOA o N-COA,

n significa 1, 2, 3 o 4;

- 30 en In, R¹ significa Ar¹ o Het¹,

R² significa H o A,

R³ significa Alk-Y o Het³,

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

- 35 Alk significa alquileo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,

Ar¹ significa fenilo sustituido una vez por NR²COOA o OCON(R²)₂,

Het¹ significa 1,3-dihidro-benzimidazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolinilo, dihidroindolilo o indolilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por A, NH₂, OR₂ y/o =O (oxígeno de carbonilo)

Het³ significa piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo, que puede estar sustituido una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

- 5 Het² significa piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

R⁴, R⁵, cada uno independientemente uno de otro, significan H o Hal,

X significa CH,

Y significa Het², NQ(R²)₂, NR²[C(R²)₂]_nN(R²)₂ o C(=O)N(R²)₂,

- 10 donde un grupo NH puede estar reemplado por N-COOA o N-COA,

n significa 1, 2, 3 o 4;

así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 Los compuestos de la fórmula y también las sustancias de partida para su preparación se obtienen por lo demás según métodos conocidos de por sí, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), por cierto en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones. En tal caso, también pueden ponerse en práctica variantes conocidas de por sí, pero no mencionadas aquí con mayor detalle.

- 20 Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son regularmente conocidos. Si son nuevos, pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos de por sí.

Las piridazinonas usadas de la fórmula II se preparan regularmente, cuando no están disponibles para comprar, según W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

- 25 Compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

En los compuestos de la fórmula III, L significa preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado para que sea reactivo, como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o un alquilsulfonilo con 1-6 átomos de C (preferible metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo) o arilsulfonilo con 6-10 átomos de C (preferible fenil- o p-tolilsulfonilo).

- 30 La reacción se efectúa regularmente en presencia de un producto que enlaza ácido, preferentemente una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilnilina, piridina o quinolina.

También la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, con preferencia de potasio, sodio, calcio o cesio, también puede ser favorable.

- 35 El tiempo de reacción oscila, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción varía entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, principalmente entre cerca de 0° y cerca de 70°.

- 40 Como solventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados.
- 45

Se prefieren en especial acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

También es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, convirtiendo un residuo R^1 y/o R^3 en otro residuo R^1 y/o R^3 , acilando, alquilando o eterificando un grupo amino o hidroxilo.

- 5 Además, pueden acilarse grupos amino libres de modo usual con un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarlo con un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, convenientemente en un solvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y +30°.

Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse liberándolos de sus derivados funcionales por solvólisis, principalmente hidrólisis, o por hidrogenólisis.

- 10 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen, en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos, preferentemente aquellos que llevan, en lugar de un átomo de H unido al átomo de N, un grupo de protección amino por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que llevan, en lugar de un grupo NH_2 , un grupo $-NHR'$ (donde R' significa un grupo protector amino, por ejemplo BOC o CBZ).

- 15 También se prefieren sustancias de partida que llevan, en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I pero que llevan, en lugar de un grupo hidroxifenilo, un grupo $R''O$ -fenilo (donde R'' significa un grupo protector hidroxilo).

También es posible que varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos -idénticos o diferentes- estén presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos de protección presentes difieren entre sí, en muchos casos pueden disociarse de forma selectiva.

- 20 La expresión "grupo protector amino" se conoce en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Los grupos típicos son, principalmente, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, su tipo y tamaño no son críticos por lo demás; sin embargo, se prefieren aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" ha de entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente método. Involucra grupos acilo, derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos, alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, principalmente alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y ante todo, grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanilo como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanilo como POA; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC y 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo como CBZ ("carbobenzoil"), 4-metoxibenciloxycarbonilo, FMOC; arilsulfonilo tal como Mtr, Pbf y Pmc. Los grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

- 35 La expresión "grupo protector hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo, no sustituidos o sustituidos, arriba mencionados, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos de protección hidroxilo no son críticos puesto que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se prefieren grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, principalmente 1-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de protección hidroxilo son, entre otros, ter-butoxycarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, ter-butilo y acetilo, en cuyo caso particularmente se prefieren bencilo y ter-butilo. Los grupos $COOH$ en el ácido aspártico y el ácido glutámico están protegidos, con preferencia, en forma de sus ésteres ter-butílicos (por ejemplo Asp(Obut)).

- 45 Los compuestos de la fórmula 1 se liberan de sus derivados funcionales -según el grupo de protección usado - por ejemplo, con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como ácido bencen- o p-toluensulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Los solventes inertes adecuados son, con preferencia, ácidos carboxílicos, por ejemplo, orgánicos, como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. También se consideran mezclas de los solventes antes mencionados. Se usa preferentemente TFA en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en proporción 9 : 1. Las temperaturas de reacción para la disociación están convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferentemente se opera entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

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

El grupo tritilo se emplea para proteger los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. La disociación se efectúa, según el producto final deseado, con TFA / tiofenol al 10%, en cuyo caso se disocia el grupo tritilo de todos los aminoácidos nombrados; al usar TFA / anisol o TFA / tioanisol, sólo se disocia el grupo tritilo de His, Asn y Gln, mientras que éste queda en la cadena lateral de Cys. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se emplea para proteger a Arg. Se disocia, por ejemplo, con TFA en diclorometano.

Los grupos protectores que pueden eliminarse por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble tal como paladio, convenientemente en un soporte como carbón). Los solventes adecuados en este caso son los arriba indicados, principalmente, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tal como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo regularmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100 ° y a presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferible a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ resulta bien, por ejemplo, en Pd/C al 5 - 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en su forma definitiva no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según procedimientos conocidos en el campo de especialidad. Las formas salinas farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar la sal correspondiente de adición de bases. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En determinados compuestos de la fórmula I se forman sales de adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro, bromuro o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente, entre las sales de adición de ácidos farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canferato, canfersulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidro-fosfato, dinitrobenzoato, sulfato de dodecilo, sulfonato de etano, fumarato, galacterato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, maleato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidro-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representan ninguna limitación.

Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual, sin embargo, no debe representar ninguna restricción. Entre las sales nombradas arriba se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas de procedencia natural, sustituidas, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-2-dietilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), los cual sin embargo no debe representar una restricción.

Compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes como haloalquilos de C₁-C₄, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquilo(C₁-C₄)sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo de (C₁₀-C₁₈), por ejemplo

cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo o estearilo; así como haluros de alquil(de C₁-C₄)arilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

- 5 Entre las sales farmacéuticas arriba mencionadas que se prefieren se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar una restricción.

Particularmente se prefieren clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

- 10 Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se presenta la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus formas básicas libres correspondientes.

- 15 Tal como se mencionó, las sales de adición de bases farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

- 20 Las sales de adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se presenta la sal de manera usual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden de lo contrario a sus formas ácidas libres respectivas.

- 25 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticamente inocuas, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disódica y triclorhidrato, lo cual no debe representar una restricción.

- 30 En cuanto a lo dicho arriba, se ve que por "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en especial cuando esta forma salina le confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

También son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente, vehículos y/o excipientes.

- 40 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad tal puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son
- 45 aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de las mismas de un principio activo. Por otra parte, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse con un método de conocimiento general en el campo farmacéutico especializado.

- Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse con todos los procedimientos conocidos en el campo farmacéutico especializado, poniendo en contacto por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.
- 50

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula pueden combinarse, por ejemplo, los componentes activos con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de igual manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Así mismo pueden estar presentes un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describió arriba y envasando con ella vainas moldeadas de gelatina. Los desmoldantes y lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de envasado. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.

Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados pertenecen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantán, etc. Las tabletas se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse humectándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla de polvo por una máquina tableteadora, en cuyo caso se forman grumos moldeados no homogéneos que se parten en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes fundidos para tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte fluido y luego comprimirlos directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También pueden estar presentes una capa de protección transparente o no transparente compuesta por una cubierta sellante de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

Los líquidos orales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formarse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación también puede prepararse así de modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material particulado en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos también pueden ser introducidos usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida fenol, polihidroxietilaspártamida

fenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una calse de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede introducirse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

- 10 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. En caso de formularse a un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

- 15 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en donde el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de óvulos o enemas.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula en el rango, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira tabaco rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones apropiadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden generarse por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen las soluciones inyectables, estériles, acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH (búfers), bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor a tratar; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden ofrecerse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales y almacenarse en estado liofilizado, de modo que inmediatamente antes de usar solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo, agua para fines inyectables. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la formulación pueden prepararse a partir de polvos, granulados y tabletas estériles.

- 40 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto del correspondiente tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones apropiadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

- 45 Una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, varía en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad eficaz por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en donde esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente

funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos arriba mencionados.

Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo farmacéutico.

También es objeto de la invención un kit que se compone de envases separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

10 y

(b) una cantidad eficaz de otro ingrediente activo farmacéutico.

El kit contiene recipientes apropiados como cajetillas o cajas, frascos, bolsas o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas que contienen, cada una, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro principio activo farmacéutico disuelto o en forma liofilizada.

UTILIZACIÓN

Los presentes compuestos son apropiados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades condicionadas por las tirosina-quinazas. Entre estas enfermedades, se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica (o angiogénesis) que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas cancerosas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

Así mismo queda comprendido el uso de los compuestos de conformidad con la reivindicación I según la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que participa la angiogénesis.

Una enfermedad de este tipo, en la que participa la angiogénesis, es una oftalmopatía, como una vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares.

El uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, también cae en el alcance de la presente invención. Entre tales enfermedades inflamatorias se cuentan, por ejemplo, artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis por contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares.

También está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad condicionada por las tirosina-quinazas o una dolencia condicionada por las tirosina-quinazas en un mamífero; en este procedimiento se administra a un mamífero enfermo que requiere de este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de las distintas enfermedades y puede ser determinada por el experto en la materia sin demasiado esfuerzo.

La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una vascularización retiniana.

Procedimientos para el tratamiento o la prevención de oftalmopatías como retinopatía diabética y degeneración macular asociada a la edad también son parte integral de esta invención. El uso para el tratamiento o la prevención

de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis por contacto y tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de osteopatías del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, cae así mismo dentro del alcance de la presente invención.

La expresión "enfermedades o dolencias condicionadas por las tirosina-quinasa" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosina-quinasa. Las tirosina-quinasa participan, directa o indirectamente, en las rutas de transducción de señales de diversas actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migración, así como la diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con la actividad de las tirosina-quinasa, se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en pacientes para el tratamiento del cáncer, principalmente de tumores de rápido crecimiento.

De esta manera, es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I, así como sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en cuyo caso la enfermedad es un tumor sólido.

El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de tumores de pulmón, del epitelio escamoso, de las vejigas, de estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, de esófago, de cuello uterino, de tiroides, de intestino, de hígado, de cerebro, de próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, de estómago y/o de laringe.

El tumor sólido también está seleccionado, con preferencia, del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Los compuestos de la fórmula I divulgados pueden administrarse en concexión con otros agentes terapéuticos, incluyendo anticancerígenos. Tal como se usan aquí, el término "anticancerígeno" se refiere a todo agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticancerígeno aquí definido puede aplicarse como única terapia o puede comprender adicionalmente al compuesto según la invención una operación o terapia de irradiación o quimioterapia convencionales. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos / agentes antineoplásicos / agentes que dañan el ADN y sus combinaciones, tal como se usan en oncología médica, como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, dextrorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides 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, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan hacia abajo el receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasterida;

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

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina / treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia

de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de las tirosina-quinazolas de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-25 metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, 081-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento provenientes de las plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los divulgados en las solicitudes internacionales de patentes WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha_v\alpha_3$ y angiostatina);

(vi) agentes que dañan los vasos como combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas contra las dianas enumeradas precedentemente, como ISIS 2503, un anti-ras-antisentido;

(viii) preparaciones de terapia genética, incluyendo por ejemplo preparaciones para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2, preparaciones de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a gene) que utilizan la citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, así como preparaciones para elevar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o a la radio-terapia, como la terapia génica de resistencia a multifármacos; y

(ix) preparaciones para inmunoterapia, incluyendo por ejemplo preparaciones ex vivo e in vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección de citoquinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos, preparaciones para reducir la anergia de células T, preparación utilizando células inmunes transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquina, preparaciones que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina y preparaciones que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Con preferencia, pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloretamin
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (Aetema)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Ormiplatino	SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
	Ipropatino	
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicoformicina
	5-Fluoruracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabin (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabin (Bioenvision)
	2-Fluordesoxicidina	Irofulven (MGI Farma)
	Methotrexat DMDC	(Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Ethinilcidina (Taiho)
Inhibores de la topoisomerasa	Amsacrin	Rubitecan (SuperGen)
	Epirubicin	Exatecanmesylat (Daiichi)
	Etoposid	Quinamed (ChemGenex)

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de la topoisomerasa	Teniposid o	Gimatecan (Sigma- Tau)
	Mitoxantron	Diflomotecan (Beaufour-
	Irinotecan (CPT-11)	Ipsen)
	7-Etil-10-	TAS-103 (Taiho)
	hidroxicamptotecina	Elsamitrucin (Spectrum)
	Topotecan	J-107088 (Merck & Co)
	Dexrazoxanet	BNP-1350 (BioNumerik)
	(TopoTarget)	CKD-602 (Chong Kun
	Pixantron (Novusfarma)	Dang)
	Rebeccamycin-Analogon	KW-2170 (Kyowa Hakko)
	(Exelixis)	
	BBR-3576 (Novuspharma)	
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina	Amonafid
	(Actinomicina D)	Azonafid
	Doxorubicina (Adriamicin)	Antrapirazol
	Deoxirubicina	Oxantrazol
	Valrubicina	Losoxantrona
	Daunorubicina	Sulfato de bleomicina
	(Daunomicina)	(Blenoxan)
	Epirubicina	Ácido bleomicínico
	Terarubicina	Bleomicina A
	Idarubicina	Bleomicina B

(continuación)

Tabla 1.		
Antibióticos antitumorales	Rubidazona	Mitomicina C
	Plicamicina	MEN-10755 (Menarini)
	Porfiromicina	GPX-100 (Gem
	Cianomorfolino-	Pharmaceuticals)
	Doxorubicina	
	Mitoxantrona (Novantron)	
Agentes antimitóticos	Paclitaxel	SB 408075
	Docetaxel	(GlaxoSmithKline)
	Colchicina	E7010 (Abbott)
	Vinblastina	PG-TXL (Cell
	Vincristina	Therapeutics)
	Vinorelbina	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesina	A 105972 (Abbott)
	Dolastatin 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rhizoxin (Fujisawa)	D 24851 (ASTA Medica)
	Mivobulin (Warner-	LU 223651 (BASF)
	Lambert)	ER-86526 (Eisai)
	Cemadotin (BASF)	Combretastatin A4 (BMS)
	RPR 109881A (Aventis)	Isohomohalichondrin-B
	TXD 258 (Aventis)	(PharmaMar)
	Epothilon B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	Cryptophycin 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)
	Vinflunin (Fabre)	AVLB (Prescient
	Auristatin PE (Teikoku	NeuroPharma)
	Hormone)	Azaepothilon B (BMS)

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes antimitóticos	BMS 247550 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4-Prodrug (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	Dolastatin-10 (NrH)
	Taxoprexin (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestan
	Letrozol	Atamestan (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestan	
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedin (FarmaMar)	Mafosfamid (Baxter
	Glufosfamid (Baxter	International)
	International)	Apaziquon (Spectrum
	Albumin + 32P (Isotope	Farmaceuticals)
	Solutions)	O6-Benzylguanin
	Thimectacin (NewBiotics)	(Paligent)
	Edotreotid (Novartis)	

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de Farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	Ionafarnib (Schering-Plough)	Alcohol perílico (DOR
	BAY-43-9006 (Bayer)	BioFarma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma)	Triclorhidrato de
	Tariquidar (Xenova)	zosuquidar (Eli
	MS-209 (Schering AG)	Lilly)
		Dicitrato de Biricodar (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)	Pivaloiloximetilbutirato
	SAHA (Aton Farma)	(Titan)
	MS-275 (Schering AG)	Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteinasa- inhibidores de ribonucleosido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)
	Marimastat (British Biotech)	BMS-275291(Celltech)
	Maltolato de galio (Titan)	Tezacitabin (Aventis)
	Triapin (Vion)	Didox (Molecules for Health)

(continuación)

Tabla 1.		
Agonistas / antagonistas de TNF-alfa-	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immunomoduladores	Interferón Oncófagos (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas contra synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia de dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna anticancerígena (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos	Prednisona
	Estrógenos conjugados	Metilprednisolona
	Etinilestradiol	Prednisolona
	Clortrianiseno	Aminoglutetimida
	Idenestrol	Leuprolida
	Caproato de	Goserelina
	hidroxiprogesterona	Leuporelina
	Medroxiprogesterona	Bicalutamida
	Testosterona	Flutamida
	Testosteronpropionat	Octreotida
	Fluoximesterona	Nilutamida
	Metiltestosterona	Mitotano
	Dietilstilbestrol	P-04 (Novogen)
	Megestrol	2-Metoxiestradiol
	Tamoxifeno	(EntreMed)
	Toremofina	Arzoxifeno (Eli Lilly)
	Dexametasona	
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences)	Bacteriofeoforbida de Pd
	Theralux	(Yeda)
	(Theratechnologies)	Texafirina de lutecio
	Motexafin-Gadolinio	(Pharmacyclics)
	(Pharmacyclics)	Hipericina

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de tirosina-quinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	Leflunomid	CEP- 701 (Cephalon)
	(Sugen/Pharmacia)	CEP-751 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene Science)	PKC412 (Novartis)
	Canertjinib (Pfizer)	Phenoxodiol O
	Squalamin (Genaera)	Trastuzumab (Genentech)
	SU5416 (Pharmacia)	C225 (Imclone)
	SU6668 (Pharmacia)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD4190 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	ZD6474 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)
	Vatalanib (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	PKI166 (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	GW2016	IMC-1C11 (ImClone)
	(GlaxoSmithKline)	
	EKB-509 (Wyeth)	
	EKB-569 (Wyeth)	

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes diversos	SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst)
	Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa-, Alfacell)
	Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis)	Galarubicina (Inhibidor de la síntesis de ARN, Dong- A)
	CV-247(Inhibidor de COX-2 Ivy Medical)	Tirapazamin (Agente de reducción, SRI International)
	P54 (Inhibidor COX-2, Phitofarm)	N-Acetilcisteína (Agente de reducción, Zambon)
	CapCell™ (CIP450-Stimulans, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofen (Inhibidor de NF-kappaB, Encore)
	GCS-IOO (gal3-Antagonista, GlycoGenesys)	3CPA (Inhibidor NF-kappaB, Active Biotech)
	G17DT-Immunogene (Gastrin-Inhibidor, Aphton)	Seocalcitol (Agonista receptor de vitamina D, Leo)
	Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (ADN-antagonista, TransMolecular)
	PI-88 (Inhibidor de Heparanasa, Progen)	Eflornithin (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifen (Antagonista de Histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (Inhibidor de osteoclastos,

(continuación)

Tabla 1.		
	Histamin (Agonista de	Yamanouchi)
	Receptor de Histamina-H2, Maxim)	Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)
	Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribafarm)	Aplidin (Inhibidor de PPT-, FarmaMar)
	Cilengitid (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 mTOR-quinasa, Wyeth)	PG2 (Incentivador de Hematopoyesis, Pharmagenesis)
	Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosán-Enjuague bucal, Endo)
	CP-461 (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways)	Triacetyluridin (Profármaco de uridina, Wellstat)
	AG-2037 (Inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience)
	WX-UK1 (Inhibidor Plasminogen-activador Wilex)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
	PBI-1402(PMN-estimulante, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (estimulador de apoptosis, Procion)
	Bortezomib (Proteasom-Inhibidor, Millennium)	Doranidazol (estimulador de apoptosis, Pola)
	SRL-172 (T-Zell-	

(continuación)

Tabla 1.	
	Stimulans, SR Pharma) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) TLK-286 (Inhibidor de transferasa-glutaciona-S Ácido trans-retinoico Telik) (Differentiator, NIH) PT-100 (agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics) MX6 (estimulador de apoptosis, MAXIA) Midostaurin (PKC-Inhibidor, Novartis) Apomin (estimulador de apoptosis, ILEX Oncology) Bryostatin-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech) Urocidina (estimulador de apoptosis, Bioniche) CDA-II (estimulador de apoptosis, Everlife) Ro-31-7453 (estimulador de apoptosis, La Roche) SDX-101 (estimulador de apoptosis, Salmedix) Brostallicin (estimulador de apoptosis, Pharmacia) Ceflatonin (estimulador de apoptosis, ChemGenex)

Un tratamiento conjunto de este tipo puede lograrse con ayuda con una dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos combinados emplean los compuestos según la invención.

ENSAYOS

Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos se probaron en los ensayos descritos más abajo, y se halló que presentan un efecto inhibidor de quinasas. Se conocen otros ensayos de la bibliografía y pueden ser fácilmente realizados por el experto en la materia (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 MET-quinasa

La MET-quinasa se expresa según indicaciones del fabricante (Met, activa, Upstate, catálogo No. 14-526) para propósito de la producción de proteínas en células de insectos (Sf21; s. frugiperda) y la purificación a continuación por cromatografía por afinidad como proteína humana recombinante "N-terminal 6His-tagged" en un vector de expresión de baculovirus.

Para la medición de la actividad de la quinasa, puede remitirse a diversos sistemas de medición que se hallan a disposición. En un procedimiento de centelleo por proximidad (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), el procedimiento FlashPlate o la prueba de unión por filtrado, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con ATP marcado radiactivamente (³²P-ATP, ³³P-ATP). Al existir un compuesto

inhibidor, no puede detectarse una señal o una reducida señal radiactiva. Además, son útiles las tecnologías de fluorescencia por transferencia de energía resonante homogénea resuelta en el tiempo (HTR-FRET), y polarización por fluorescencia (FP) para los métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

- 5 Otros métodos de ensayo basados en ELISA no radiactivos usan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfoAC sólo se enlaza al sustrato fosforilado. Este enlace se detecta mediante un anticuerpo secundario conjugado a peroxidasa, detectable por ejemplo por quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Procedimiento Flashplate (MET-quinasa):

- 10 Como placas de ensayo sirven placas de microtitulación FlashplateR de 96 cavidades de la empresa Perkin Elmer (Cat.15 No. SMP200). En la placa de ensayo se pipetea los componentes de la reacción de quinasa descrita más abajo.

- 15 La MET-quinasa y el sustrato poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ^{33}P -ATP radiomarcado en presencia y ausencia de sustancias de ensayo en un volumen total de 100 μl a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detiene con 150 μl de una solución de EDTA de 60 mM. Tras incubar durante otros 30 min a temperatura ambiente, se filtran los sobrenadantes por succión y las cavidades se lavan tres veces con 200 μl de solución de NaCl al 0,9% por vez. La medición de la radiactividad ligada se realiza por medio de un medidor de centelleo (Topcount NXT, empresa Perkin-Elmer).

Como valor pleno se usa la reacción de quinasa sin inhibidor. Ésta deberá estar aproximadamente en el rango de 6000-9000 cpm. Como valor cero farmacológico se utiliza estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. Una determinación de los valores de inhibición (IC50) se realiza utilizando el programa RS1_MTS ().

- 20 Condiciones de la reacción de quinasa por cavidad:

30 μl de búfer de ensayo

10 μl de la sustancia a ensayar en búfer de ensayo con 10% de DMSO

10 μl de ATP (concentración final 1 μM frío, 0,3 5 μCi de ^{33}P -ATP)

50 μl de mezcla de MET-quinasa/sustrato en búfer de ensayo;

- 25 (10 ng de enzima/cavidad, 50 ng de pAGLT/cavidad)

Soluciones utilizadas:

Búfer de ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

- 30 3 μM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

1 mM de ditioneitol (DTT)

pH 7,5 (por ajustar con hidróxido de sodio)

Solución de detención:

- 35 60 mM de Titriplex III (EDTA)

- ^{33}P -ATP: Perkin-Elmer;

- MET-quinasa: Upstate, Cat.-No. 14-526, detención 1 $\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$; actividad especial 954 U/mg;

- Poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma Cat.-No. P1152

Ensayos In vivo (FIG. 1/1)

Curso experimental: Al comenzar, los ratones hembra Balb/C (criador: Charles River Wiga) tenían 5 semanas de edad. Se aclimataron durante 7 días a nuestras condiciones de mantenimiento. Luego se inyectaron a cada ratón 4 millones de células de TPR-Met / NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca++ y Mg++) por vía subcutánea en el área de la pelvis. Después de 5 días, se distribuyeron aleatoriamente los animales en 3 grupos, de modo que cada grupo de 9 ratones tuviera un volumen tumoral medio de 110 µl (amplitud: 55 - 165). Al grupo control se administraron diariamente 100 µl de vehículo (0,25% de metilcelulosa / 100 mM de buffer de acetato, pH 5,5); a los grupos de tratamiento, se administraron 200 mg/kg de "A56" o bien de "A91" disueltos en el vehículo (volumen también de 100 µl / animal) por sonda esofágica. Después de 9 días, los controles tenían un volumen medio de 1530 µl y se terminó el ensayo.

Medición del volumen tumoral: Se midió el largo (L) y el ancho (B) con un pie de rey, y se calculó el volumen tumoral según la fórmula $L \times B \times B / 2$.

Condiciones de mantenimiento: 4 ó 5 animales por jaula, alimento con comida para ratones comercial (empresa Sniff).

Los compuestos "A56" y "A91" presentan una acción antitumoral convincente.

Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "elaboración usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta - según la constitución del producto final - a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9 : 1.

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

Espectrometría de masas (MS): EI (Ionización por impacto de electrones) M^+

FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

Métodos de HPLC:

Método A: gradiente: 4,5 min/ Fl.: 3 ml/min 99:01 - 0:100

Agua + 0.1 % (Vol.) TFA: Acetonitrilo + 0.1 % (Vol.) TFA

0.0 a 0.5 min: 99:01

0.5 a 3.5 min: 99:01----> 0:100

3.5 a 4.5 min: 0:100

Columna: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6

Longitud de onda: 220nm

Método B: Gradiente: 4.2 min/ Flujo: 2 ml/min 99:01 - 0:100

Agua + 0.1 % (Vol.) TFA : Acetonitrilo + 0.1 % (Vol.) TFA

0.0 a 0.2 min: 99:01

0.2 a 3.8 min: 99:01----> 0:100

3.8 a 4.2 min: 0:100

Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, diámetro interno 3 mm

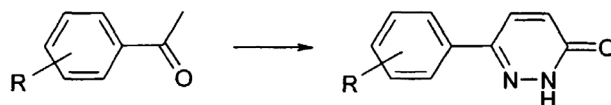
Longitud de onda: 220 nm

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

5 Ejemplos

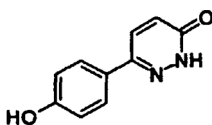
Preparación de compuestos de partida

Instrucción general de trabajo 1 (AAV 1):



- 10 1 equivalente de la acetofenona se mezcla con 1-1,2 equivalentes de ácido glioixílico y ácido acético (2 equivalentes) y se revuelve durante 3-24 h a 95-100 °C. La mezcla de reacción se enfría, se mezcla con agua (3-5 ml por g de acetofenona), se neutraliza con solución amoniacal al 25% enfriando con hielo y se mezcla con 1 equivalente de hidróxido de hidrazina. Se revuelve durante 3 h bajo reflujo y se forma un precipitado pastoso, de modo que, en algunos casos, se debe añadir agua. Tras enfriar, el filtrado se filtra por succión, se lava con agua y se seca.

6-(4-Hidroxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona



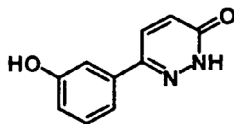
15

Se hacen reaccionar 50 g de 4-hidroxiacetofenona según el AAV 1 para formar piridazinona.

Rendimiento: 41.8 g, ESI 211; Rt. = 1.95 min (Método A).

La sustancia se sigue haciendo reaccionar sin más purificación

6-(3-Hidroxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona



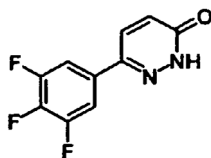
20

15 g de 3-hidroxiacetofenona se hacen reaccionar según el AAV 1 para formar piridazinona.

Rendimiento: 11.1 g, ESI 211; Rt. = 1.99 min (Método A).

La sustancia se sigue haciendo reaccionar sin más purificación.

6-(3,4,5-Trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona



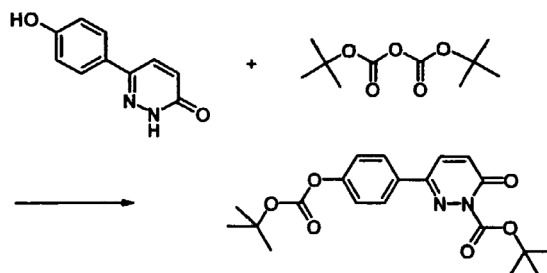
25

20 g de 3,4,5-trifluoracetofenona se hacen reaccionar según el AAV 1 para formar piridazinona.

Rendimiento: 12.9 g, ESI 227; Rt. = 2.44 min (Método B).

La sustancia se sigue haciendo reaccionar sin más purificación.

Éster ter-butilico del ácido 3-(4-ter.-butoxicarboniloxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-carboxílico



5

10 g (53 mmol) 6-(4-Hidroxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona se disuelven en 25 ml de acetonitrilo y se mezclan con 19 g (58.5 mmol) de carbonato de cesio y 12.8 g (58.5 mmol) de dicarbonato de di-ter.-butilo. El producto de reacción se revuelve por 20 h a temperatura ambiente. A continuación se adicionan otros 3,5 g (16 mmol) de dicarbonato de di-ter.-butilo en 10 ml de acetonitrilo y se revuelve durante otras 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se extrae en 80 ml de DMF. La mezcla de reacción se revuelve durante 20 h a temperatura ambiente. Luego se adicionan otros 13 g (59,6 mmol) de dicarbonato de di-ter.-butilo en 40 ml de dioxano. Después de 20 h, se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad, el residuo se extrae en acetato de etilo y solución saturada de hidro-carbonato de sodio. La fase acuosa se sobresatura con cloruro de sodio, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con HCl de 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan.

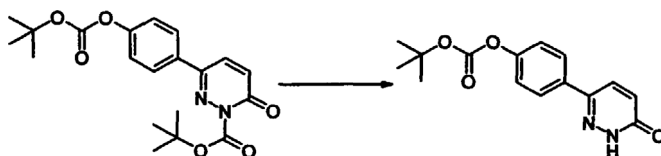
10

15

Rendimiento: 16.4 g, ESI 289 (M-Boc+H); Rt. = 3.19

min (Método A). El producto se sigue haciendo reaccionar sin más purificación

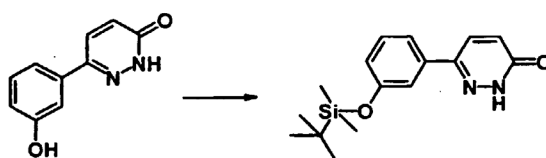
ter.-Butiléster-4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenilester de ácido carboxílico



20 9,4 g (24,2 mmol) de éster ter-butilico del ácido 3- (4-ter.-butoxicarboniloxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-carboxílico y 17,9 g (48,4 mmol) de yoduro de N-tetrabutilamonio se calientan a reflujo en 70 ml de acetona durante 72 h. El solvente se hace rotar y el residuo se mezcla con 70 ml de etanol. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante otras 24 h. El solvente se destila y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Rendimiento: 5.0 g (sólido de color beige); ESI 289; Rt. = 2.67 min (Método A).

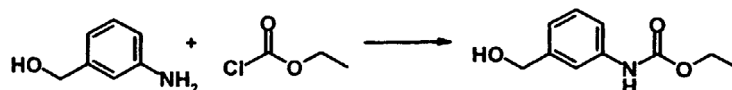
25 6-[3-(ter.-Butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2H-piridazin-3-ona



11,1 g (59 mmol) de 6-(3-hidroxi-fenil)-2H-piridazin-3-ona se disuelven en 100 ml de DMF, se mezclan con 19,7 ml (142 mmol) de trietilamina y 11,6 g (77 mmol) de TBDMS-Cl y se revuelven durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en un residuo.

- 5 Rendimiento: 17 g, aceite marrón; ESI 303; Rt. = 3.21 min (Método A).

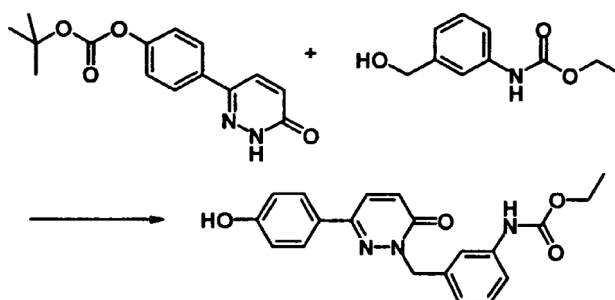
Éster etílico del ácido (3-hidroximetil-fenil)-carbámico



- 10 50 g (406 mmol) de alcohol 3-aminobencílico se suspenden en 750 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno y se revuelven a temperatura ambiente durante 30 min y luego se enfrían hasta 0 °C. Lentamente se adicionan gota a gota 49 g (452 mmol) de cloroformato de etilo. Después de la adición, la mezcla de reacción se revuelve durante 20 h y en esto se calienta lentamente hasta temperatura ambiente. La suspensión formada se mezcla con 300 ml de solución de carbonato de potasio de 1 M (¡producción de gas!). La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae con 200 ml de diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se destila.

- 15 Rendimiento: 67,7 g, aceite que cristaliza para dar un sólido de color beige; ESI 196; Rt. = 1.98 min (Método B).

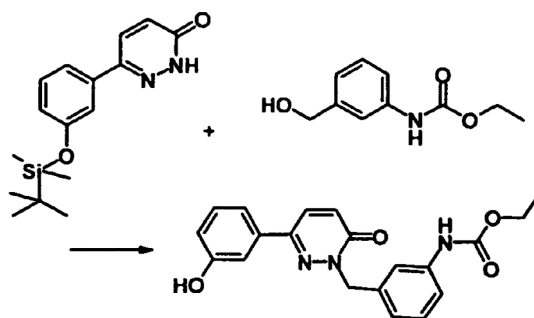
Éster etílico del ácido {3-[3-(4-Hidroxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbámico



- 20 5 g (17,3 mmol) de ter. -butiléster-4 (6-oxo-1, 6-dihidropiridazin-3-il) -feniléster de ácido carboxílico, 5,08 g (26 mmol) de éster etílico del ácido (3-hidroximetil-fenil)-carbámico y 6,8 g (26 mmol) de trifenilfosfina se disuelven en 400 ml de THF. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfría la solución amarilla hasta 0°C, lentamente se vierten gota a gota 4,1 ml (26 mmol) de dietilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se revuelve durante 20 h a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se concentra hasta darse un residuo. El residuo se disuelve en 300 ml de diclorometano y se mezcla con 40 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 20 h a temperatura ambiente, se evapora hasta darse un residuo y el aceite viscoso se mezcla con 100 ml de agua, 200 ml de NaOH de 1N y 100 ml de acetato de etilo. En este caso, se forma un precipitado que se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío.
- 25

Rendimiento: 6.4 g, sólido amarillo; ESI 366; Rt. = 2.56 min (Método A). El producto se sigue haciendo reaccionar sin más purificación.

Éster etílico del ácido {3-[3-(3-hidroxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbámico

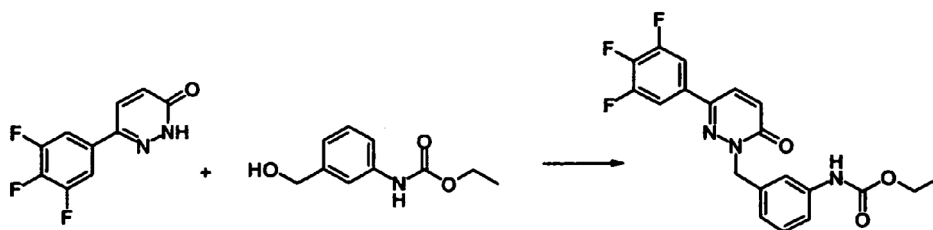


17 g (56,2 mmol) de 6-[3-(ter.-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil] -2H-piridazin-3-ona, 11 g (56,2 mmol) de éster etílico del ácido (3-hidroximetil-fenil) -carbámico y 14,7 g (56 mmol) de trifenilfosfina se disuelven en 100 ml de DMF y 400 ml de THF. Bajo una atmósfera de nitrógeno, la solución amarilla se enfría hasta 0 °C y lentamente se vierten gota a gota 4,1 ml (26 mmol) de dietilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se revuelve durante 20 h a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se concentra hasta darse un residuo. El residuo se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y el solvente se destila. El residuo se revuelve durante 15 h con isopropanol, el precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con isopropanol. El residuo se seca al vacío (6,8 g), se mezcla 150 ml de THF y 5 g (61 mmol) de fluoruro de tetrametilamonio. La mezcla se revolvió durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentra. El residuo se recoge en acetato de etilo y se mezcla con agua. Se produce un sólido, este se filtra por succión y se descarta. La fase orgánica se separa de la fase acuosa. La fase orgánica se vuelve a lavar con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta darse un residuo.

Rendimiento: 4.2 g, sólido de color beige; ESI 366; Rt. = 2.59 min (Método A). La sustancia se sigue haciendo reaccionar sin más purificación.

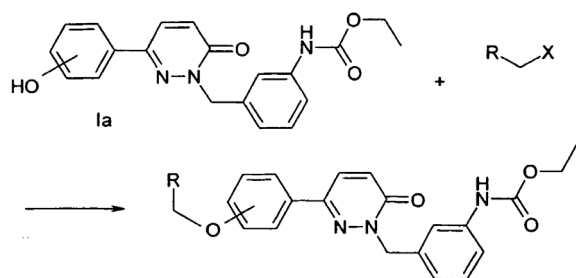
Éster etílico del ácido {3-[6-oxo-3-(3, 4, 5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbámico



3 g (13,3 mmol) de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona, 2,6 g (13,3 mmol) de éster etílico del ácido (3-hidroximetil-fenil)-carbámico y 4,2 g (15,9 mmol) de trifenilfosfina se disuelven en 30 ml de THF. Bajo una atmósfera de nitrógeno, la solución amarilla se enfría hasta 0 °C y se vierten lentamente gota a gota 2,7 ml (17, 2 mmol) de dietilazodicarboxilato y la mezcla de reacción se revuelve durante 72 h a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se concentra hasta darse un residuo. El residuo se mezcla en 200 ml de isopropanol y se revuelve durante 15 h. Se produce un precipitado, que se filtra por succión y se lava con isopropanol y se seca al vacío.

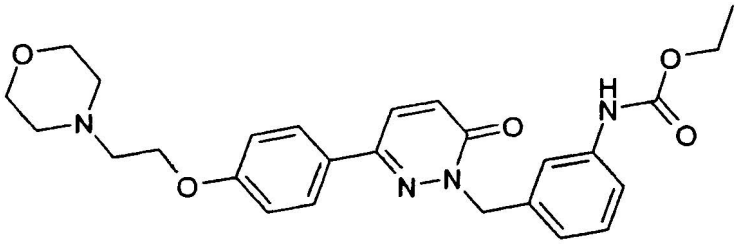
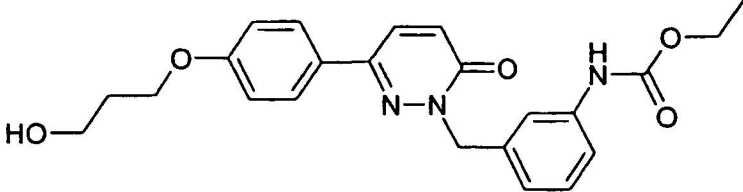
Rendimiento: 3.8 g, sólido de color beige; ESI 404; Rt. = 3.18 min (Método B). El producto se sigue haciendo reaccionar sin más purificación.

Instrucción general de trabajo 2:

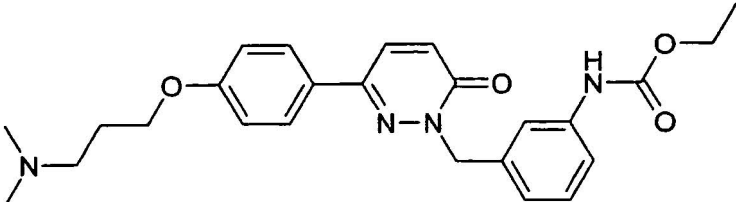
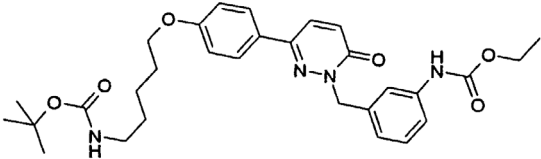
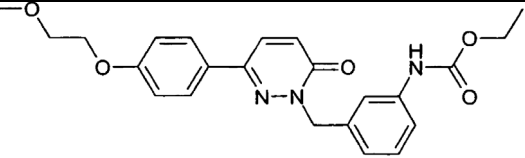


5 1 equivalente del fenol 1a se mezcla con 1-2 equivalentes de bromuro de alquilo o cloruro de alquilo y 2,5 equivalentes de carbonato de potasio en DMF (3-10 ml por mmol de fenol) y se revuelve durante 15-72 h a temperatura ambiente. Luego se filtra y el filtrado se purifica directamente por medio de HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinan y se liofilizan.

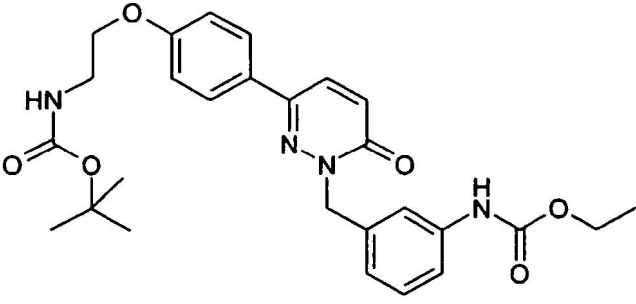
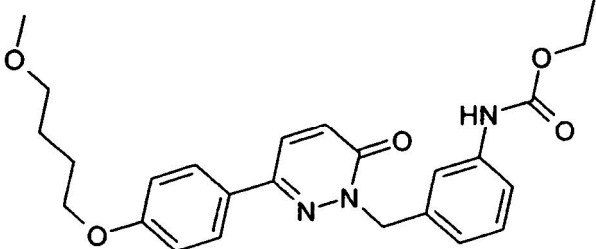
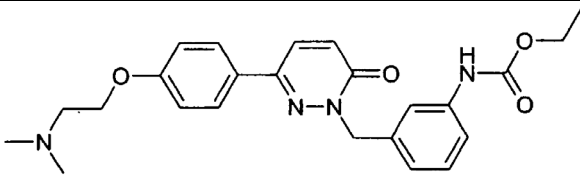
Correspondientemente, se preparan los siguientes compuestos

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A1"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico, Trifluoroacetato	479	2.37 (A)
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 9,971 (1H, b), 9,584 (1H, s), 8,046 (1H, d), 7,879 (2H, d), 7,477 (1H, s), 7,364 (1H, d), 7,231 (1H, t), 7,117 (2H, d), 7,075 (1H, d), 6,961 (1H, d), 5,258 (2H, s), 4,414 (2H, t), 4,094 (2H, q), 3,15-4,05 (10H, m), 1,218 (3H, t).			
"A2"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(3-Hidroxi-propoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico	424	2.51 (A)
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 9,584 (1H, b), 8,027 (1H, d), 7,827 (2H, d), 7,456 (1H, s), 7,375 (1H, d), 7,232 (1H, t), 7,037 (3H, m), 6,968 (1H, d), 5,250 (2H, s), 4,532 (1H, b), 4,094 (4H, m), 3,563 (2H, m), 1,875 (2H, m), 1,216 (3H, t).			

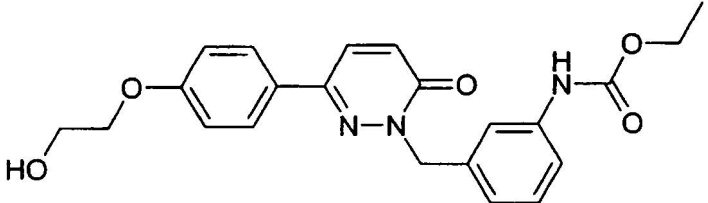
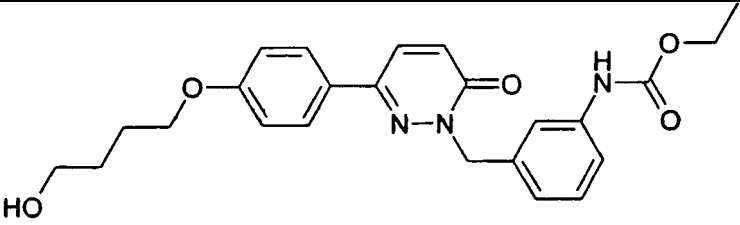
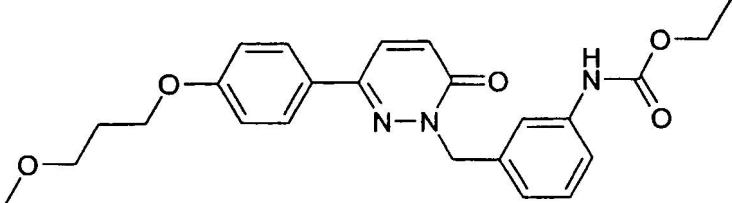
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A3"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico, Trifluoroacetato	451	2.40 (A)
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 9,595 (1H, s), 9,363 (1H, b), 8,046 (1H, d), 7,863 (2H, d), 7,482 (1H, s), 7,380 (1H, d), 7,243 (1H, t), 7,03-7,11 (3H, m), 3,971 (1H, d), 5,265 (2H, s), 4,108 (4H, m), 3,247 (2H, m), 2.838 (6H, d), 2.133 (2H, m), 1,218 (3H, t).			
"A4"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(5-<i>ter.</i>-butoxicarbonilamino-pentiloxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico	551	3.20 (A)
"A5"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(2-Metoxi-etoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico	424	2.81 (A)

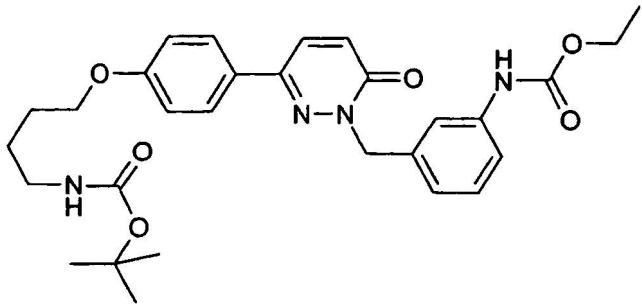
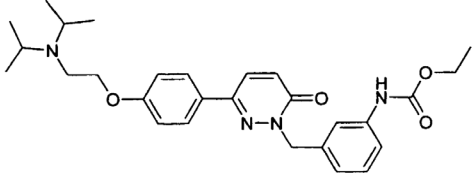
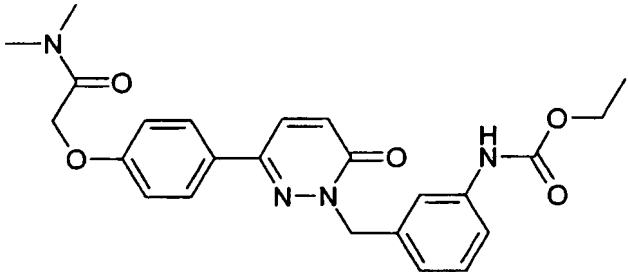
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A6"		509	3.00 (A)
"A7"		452	3.04 (A)
"A8"	 Trifluoroacetato	437	2.25 (B)

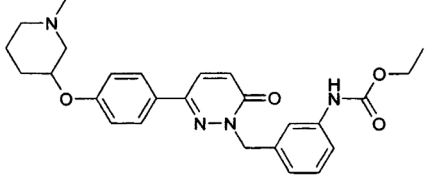
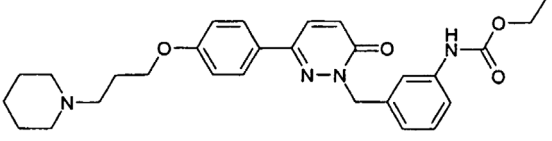
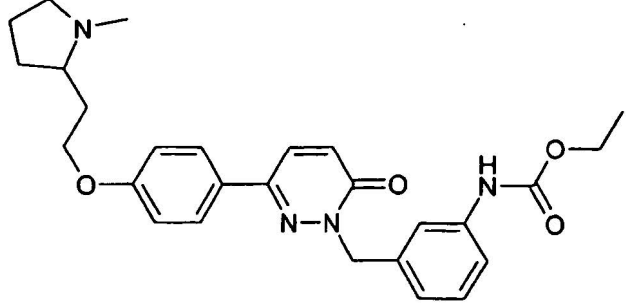
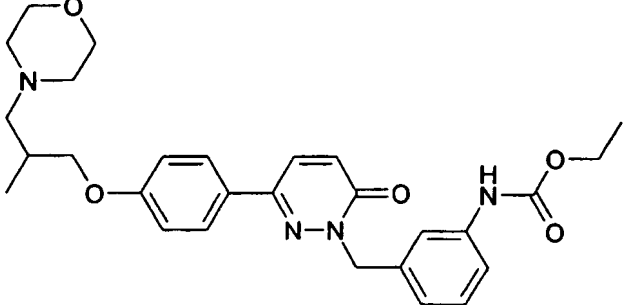
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A9"		410	2.74 (B)
"A10"		438	2.76 (B)
"A11"		438	3.11 (B)

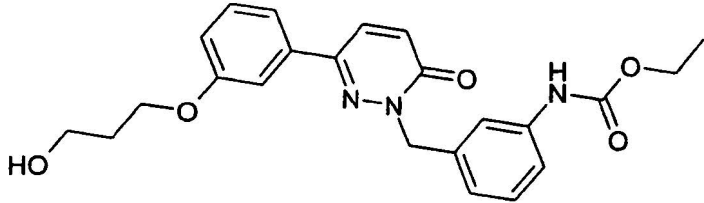
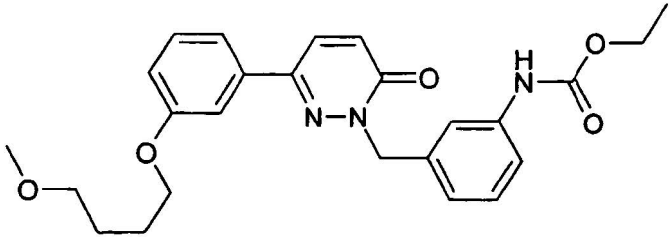
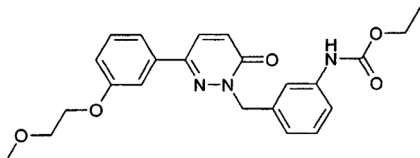
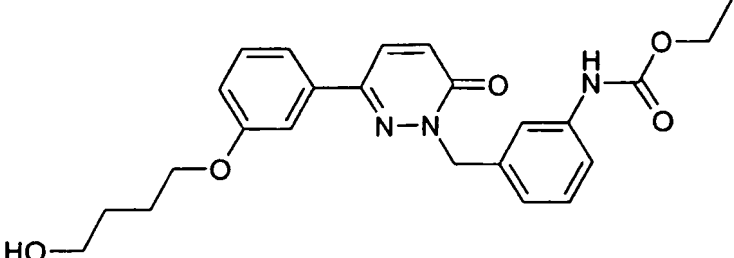
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A12"		536	3.30 (B)
"A13"	 Trifluoroacetato	493	2.47 (B)
"A14"		451	2.59 (B9)

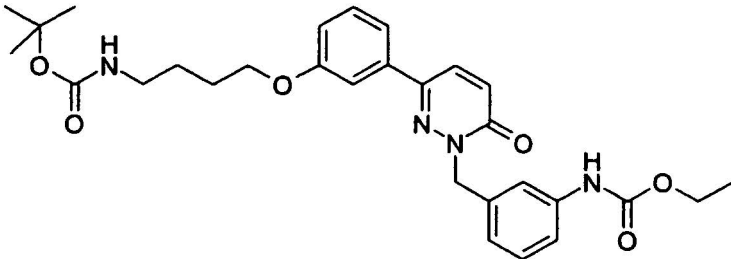
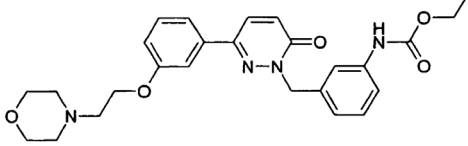
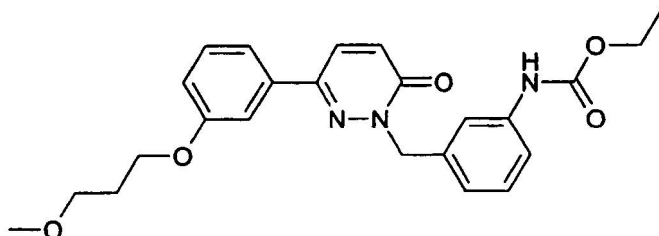
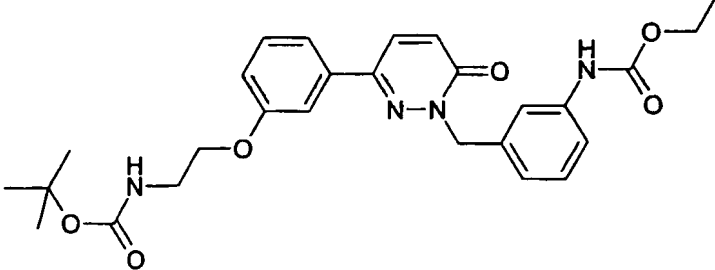
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A15"	 Trifluoroacetato	477	2.39 (B)
"A16"	 Trifluoroacetato	491	2.45 (B)
"A 17"	 Trifluoroacetato	477	2.24 (B)
"A 18"	 Trifluoroacetato	507	2.41 (B)

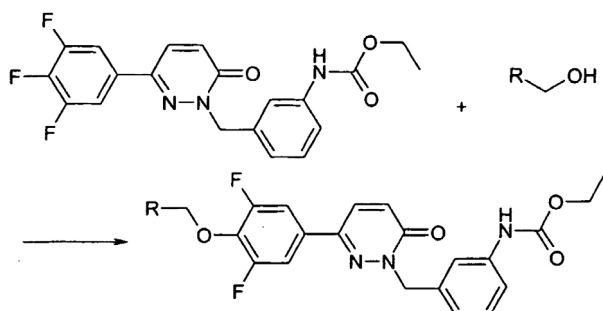
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A 19"		424	2.74 (B)
"A20"		452	3.20 (B)
"A21"		424	2.96 (B)
"A22"		438	2.78 (B)

(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A23"		479 (M-tBu+H)	3.33 (B)
"A24"	 Trifluoroacetato	479	2.33 (B)
"A25"		438	3.08 (B)
"A26"		409 (M-BOC+H)	3.17 (B)

Instrucción general de trabajo 3:



- 5 2 equivalentes de alcohol se disuelven en DMF (10 ml por mmol de alcohol), se mezclan bajo nitrógeno con 3 equivalentes de NaH en aceite de parafina y se revuelven a temperatura ambiente. Tras 10 minutos, se añade 1 equivalente de éster etílico del ácido {3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil) 6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbámico y se revuelve bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se sigue por medio de HPLC. Después de 3-24 h, se detiene la reacción.

Elaboración:

A: Reacciones con alcoholes básicos:

- 10 La mezcla se neutraliza con HCl de 1 N. La mezcla se concentra hasta darse un residuo, el residuo se suspende en acetato de etilo (100 ml por mmol de alcohol) y se extrae con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (20 ml por mmol de alcohol) y solución de hidrocarbonato de sodio saturado / cloruro de sodio (1:1, 20 ml por mmol de alcohol). La fase orgánica se extrae 2 x con HCl 2 N (30 ml por mmol de alcohol). La fase acuosa se neutraliza cuidadosamente con hidro-carbonato de sodio sólido y se extrae con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan, el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa.
- 15

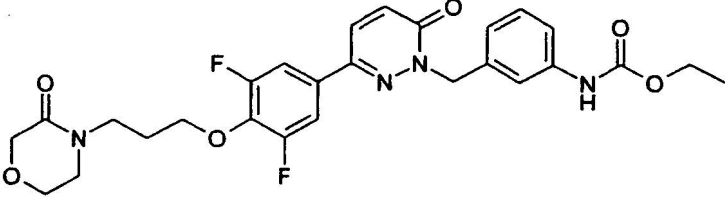
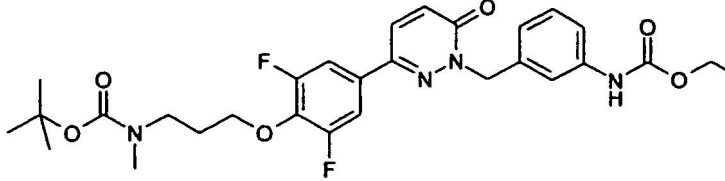
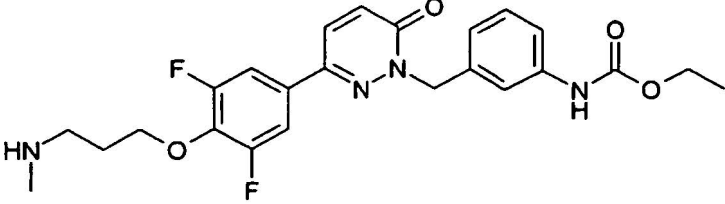
B: Reacciones con alcoholes neutros y ácidos:

La solución de reacción se vierte en agua helada (50 ml por mmol de alcohol). La fase acuosa se extrae con 2 x acetato de etilo (50 ml por mmol de alcohol), las fases orgánicas se lavan con solución semisaturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se destila y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa.

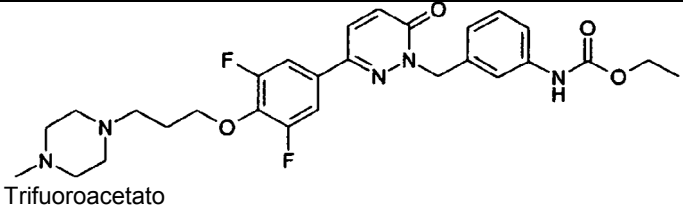
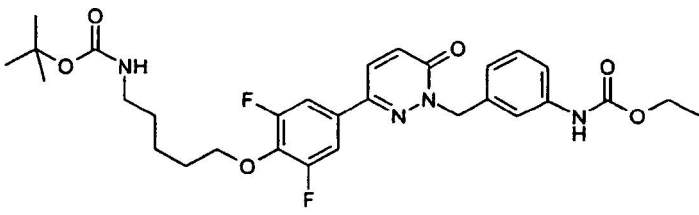
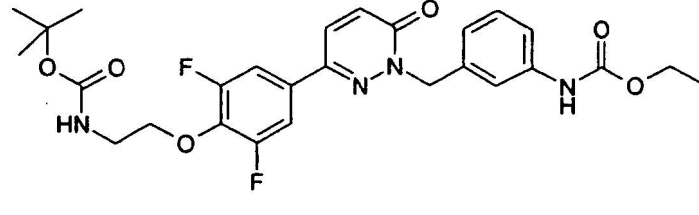
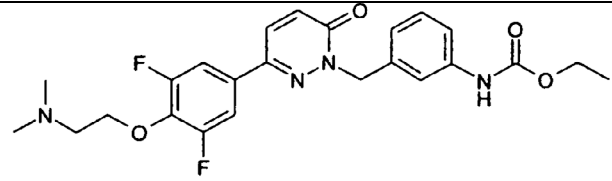
- 20 De manera correspondiente se preparan los siguientes compuestos

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A27"	Trifluoroacetato	487	2.43 (B)

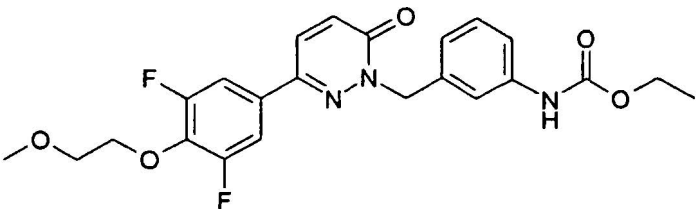
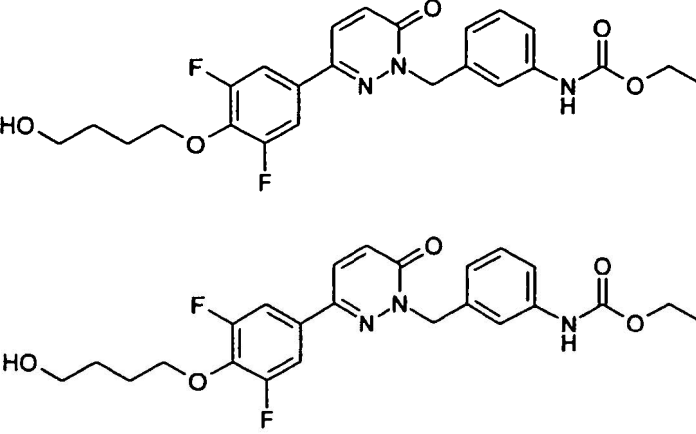
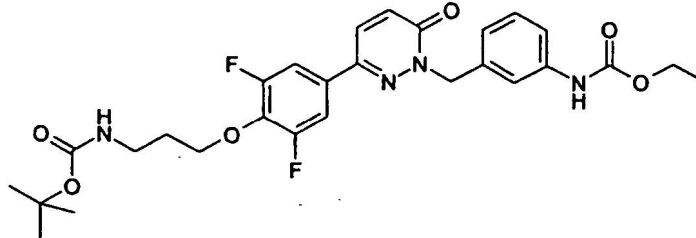
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 9,596 (1H, s), 9,389 (1H, b), 8,105 (1H, d), 7,731 (2H, d), 7,514 (1H, s), 7,356 (1H, d), 7,237 (1H, t), 7,113 (1H, d), 6,976 (1H, d), 5,269 (2H, s), 4,240 (2H, t), 4,099 (2H, q), 3,259 (2H, m), 2,824 (6H, b), 2,102 (2H, m), 1,221 (3H, t).			
"A28"		543	2.85 (B)
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 9,604 (1H, s), 8,110 (1H, d), 7,721 (2H, d), 7,511 (1H, s), 7,389 (1H, d), 7,248 (1H, t), 7,106 (1H, d), 6,993 (1H, d), 5,276 (2H, s), 4,200 (2H, t), 4,110 (2H, q), 4,016 (2H, s), 3,830 (2H, t), 3,492 (2H, t), 3,383 (2H, t), 2,824 (6H, b), 1,962 (2H, m), 1,230 (3H, t).			
"A29"		473 (M-BOC+H)	3.26 (B)
"A29a"	 Trifluoroacetato; obtenible de "A29" por disociación de BOC	473	2.40 (B)

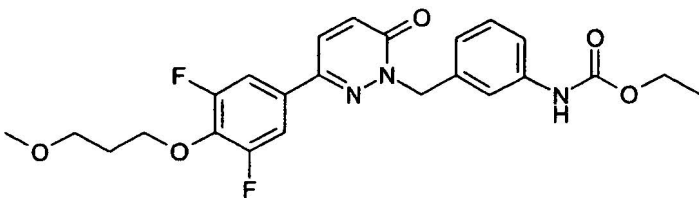
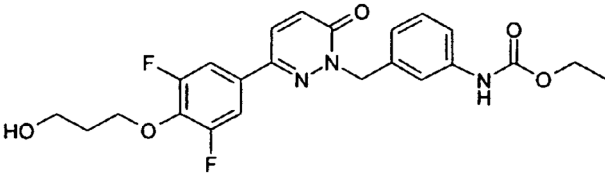
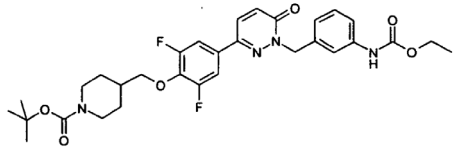
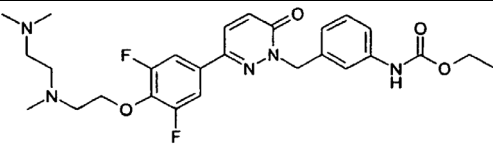
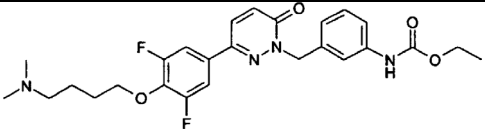
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A30"	 Trifluoroacetato	541	2.26 (B)
"A31"		487 (M- Boc+H)	3.46 (B)
"A32"		445 (M- Boc+H)	3.22 (B)
"A33"	 Trifluoroacetato	473	2.33 (B)

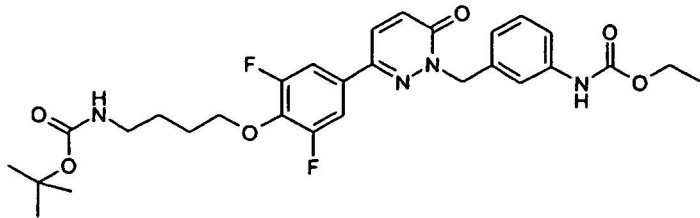
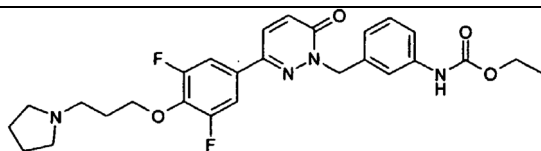
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A34"		460	3.02 (B)
"A35"		474	2.86 (B)
"A36"		459 (M-Boc+H)	3.27 (B)

(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A37"		474	3.15 (B)
"A38"		460	2.76 (B)
"A39"		599	3.69 (B)
"A40"	 Trifluoroacetato	530	2.16 (B)
"A41"	 Trifluoroacetato	501	2.50 (B)

(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A42"		473 (M-Boc+H)	3.44 (B)
"A43"	 Trifluoroacetato	513	2.52 (B)

Instrucción general de trabajo 4 (AAV 4):

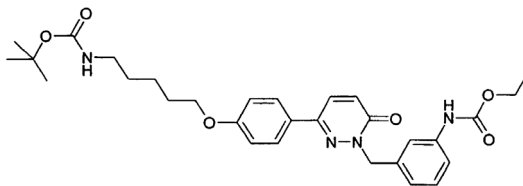
- 5 Disociación de un grupo protector de ter.-butiloxicarbonilo de un grupo amino

El compuesto protegido con BOC se disuelve en diclorometano y se mezcla con 10 - 20 equivalentes de ácido trifluoroacético. La reacción se revuelve durante 1 - 20 h a temperatura ambiente (control de la reacción por medio de HPLC).

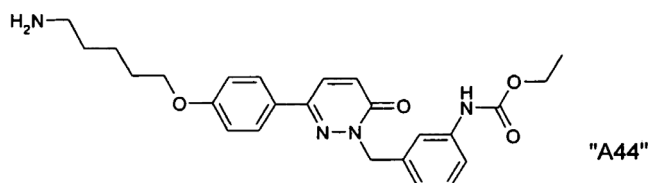
La mezcla de reacción se evapora y se seca al vacío.

- 10 El producto crudo -en caso de ser necesario- se purifica por medio de HPLC preparativa.

De esta manera, se obtiene a partir de



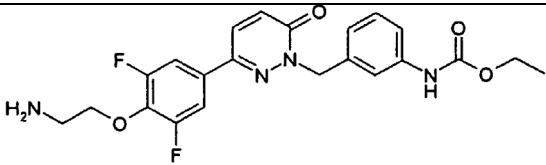
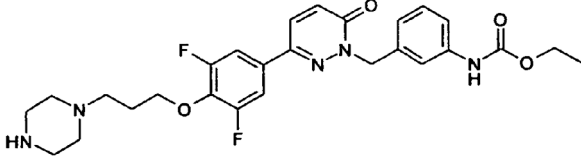
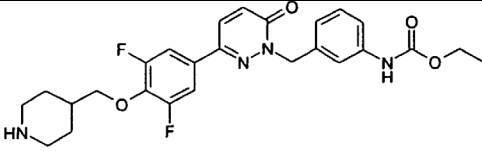
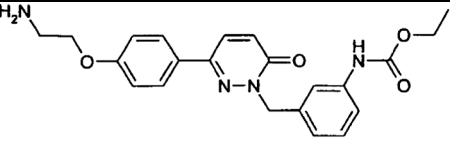
El siguiente compuesto "A44"



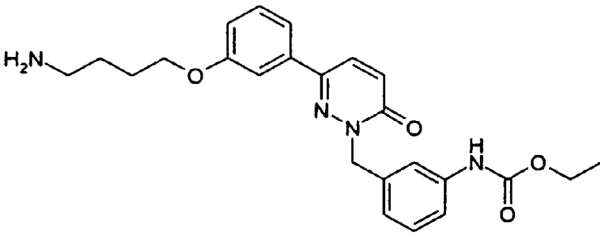
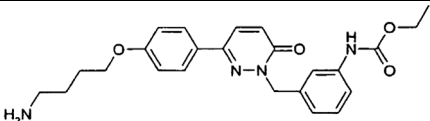
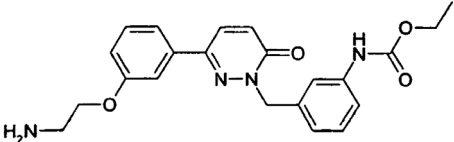
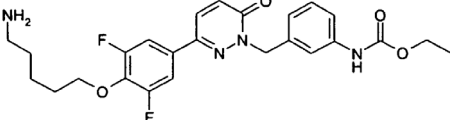
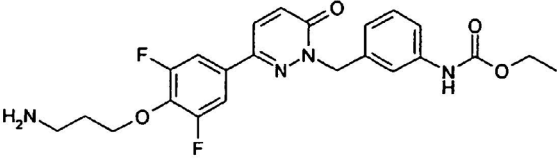
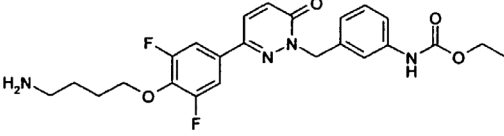
Trifluoroacetato; ESI 451; HPLC 2.48 min. (Método A).

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 9,595 (1H, s), 8,036 (1H, d), 7,839 (2H, d), 7,692 (3H, b), 7,475 (1H, s), 7,385 (1H, d), 7,242 (1H, t), 7,067 (1H, d), 7,034 (2H, d), 6,972 (1H, d), 5,262 (2H, s), 4,106 (2H, q), 4,038 (2H, t), 2,826 (2H, m), 1,763 (2H, m), 1,615 (2H, m), 1,484 (2H, m), 1,229 (3H, t).

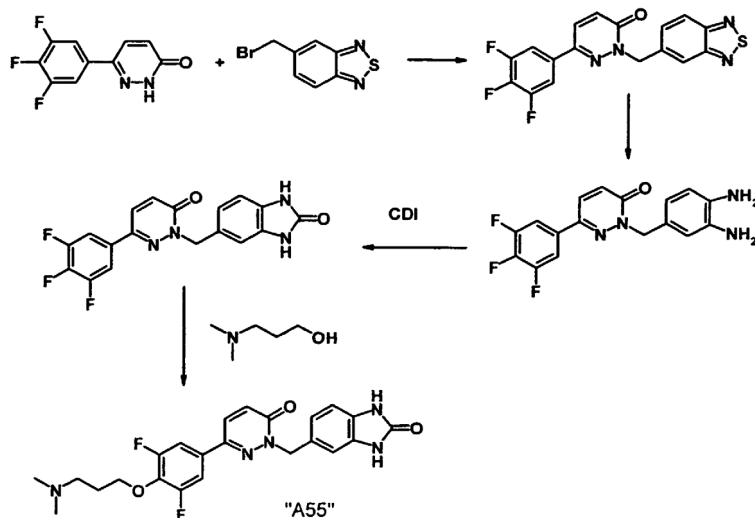
5 De manera correspondiente se preparan los siguientes compuestos

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A45"	 Trifluoroacetato	445	2.26 (B)
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 9,606 (1H, s), 8,119 (1H, d), 8,080 (3H, b), 7,765 (2H, d), 7,546 (1H, s), 7,373 (1H, d), 7,246 (1H, t), 7,129 (1H, d), 6,990 (1H, d), 6,972 (1H, d), 5,283 (2H, s), 4,353 (1H, t), 4,112 (2H, q), 3,248 (2H, t), 1,234 (3H, t).			
"A46"	 Trifluoroacetato	528	2.22 (B)
"A47"	 Trifluoroacetato	499	2.47 (B)
"A48"	 Trifluoroacetato	409	2.21 (B)

(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A49"	 Trifluoroacetato	437	2.40 (B)
"A50"	 Trifluoroacetato	437	2.35 (B)
"A51"	 Trifluoroacetato	409	2.24 (B)
"A52"	 Trifluoroacetato	487	2.52 (B)
"A53"	 Trifluoroacetato	459	2.35 (B)
"A54"	 Trifluoroacetato	473	2.47 (B)

5 Preparación de 5-{3-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-3,5-difluor-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona ("A55") 3-



Etapla 1: 2-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona

- 5 3,0 g (13,3 mmol) de 6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona y 4,8 g (14,4 mmol) de carbonato de cesio se suspenden en 250 ml de DMF, se mezclan con 3,0 g (13,3 mmol) de 5-(bromometil) 2, 1,3-benzotiadiazol y se revuelven a temperatura ambiente. Después de 15 h, la mezcla de reacción se combina con 110 ml de agua y se revuelve durante 2 h a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con agua y se seca al vacío.

Rendimiento: 4.1 g (residuo de color marrón claro); ESI 375; Rt = 3.32 min (Método B).

Etapla 2: 2-(3,4-Diamino-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona:

- 10 3,5 g (9,4 mmol) de 2-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona se disuelven en 35 ml de THF y se hidrogenan con 2 g de níquel Raney (70%, húmedo de agua) bajo una atmósfera de hidrógeno a 30 °C bajo 2 bar de presión en el autoclave. Después de 17 h, se adicionan nuevamente 3 g de níquel Raney (70%, húmedo de agua) y se hidrogena durante otras 16 h a 35 °C bajo 2 bar de presión. El catalizador se separa, se lava y el filtrado se evapora hasta sequedad.
- 15 Rendimiento: 3.1 g, sólido amarillo; ESI 341; Rt = 2.37 min (Método B).

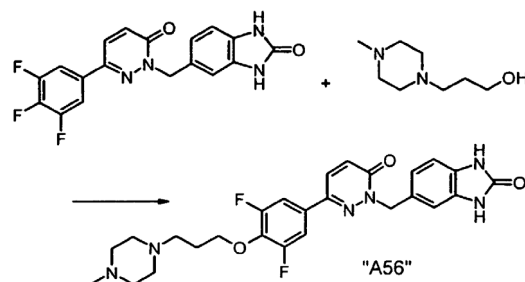
Etapla 3: 5-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-on:

- 1 g (2,89 mmol) de 2-(3,4-diamino-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro fenil)-2H piridazin-3-ona se disuelve en 10 ml de THF, se mezcla con 702 mg (4,33 mmol) de 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) y se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 h se filtra el precipitado formado por succión, se lava con THF y se seca al vacío.
- 20 Rendimiento: 1.04 g, sólido amarillo pálido; ESI 373; Rt = 2.65 min (Método B).

Etapla 4: 5-{3-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-3,5-difluor-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona:

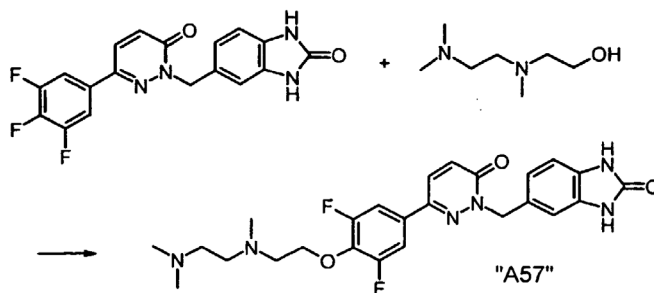
- 126 µl (1,08 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol se disuelven en 20 ml de DMF, se mezclan bajo nitrógeno con 64,5 mg (1,61 mmol) de NaH en aceite de parafina (60%) y se agitan a temperatura ambiente. Después de 10 min, se adicionan 200 mg (0,54 mmol) de 5-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona y se revuelven bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se sigue por medio de HPLC. Después de 3 h, se detiene la reacción. La mezcla se neutraliza con HCl 1N. La mezcla se concentra hasta darse un residuo, el residuo se suspende en 100 ml de acetato de etilo, 20 ml de solución saturada de hidrocbonato de sodio y 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio. El precipitado insoluble se filtra por succión y el residuo se purifica por medio de HPLC preparativa.
- 30 Rendimiento: 22 mg de "A55", Trifluoroacetato, como sólido blanco; ESI 456; Rt. = 2.08 min (Método B).

Preparación de 5-[3-{3,5-difluor-4[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona ("A56")



170 mg (1,08 mmol) de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ol se disuelven en 20 ml de DMF, se mezclan bajo nitrógeno con 64,5 mg (1,61 mmol) de NaH en aceite de parafina (60%) y se revuelven a temperatura ambiente. Después de 10 min, se adicionan 200 mg (0,54 mmol) de 5-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-di-hidrobencimidazol-2-ona y se revuelven bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se sigue por medio de HPLC. Después de 3 h, se detiene la reacción. La mezcla se neutraliza con HCl 1N. La mezcla se concentra hasta darse un residuo, el residuo se disuelve en 100 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua, la fase acuosa se separa y se neutraliza con hidro-carbonato de sodio y luego se extrae. En esto se produce un precipitado que se separa. El residuo se revuelve con metanol, se filtra por succión y se seca al vacío. Rendimiento: 41 mg de "A56" como sólido blanco; ESI 511; Rt. = 1.97 min (Método B).

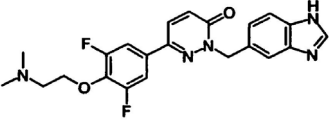
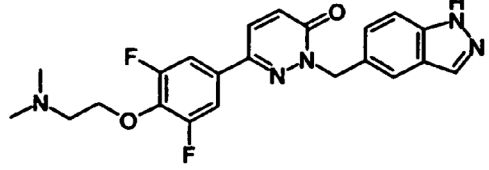
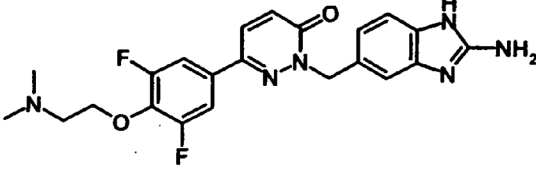
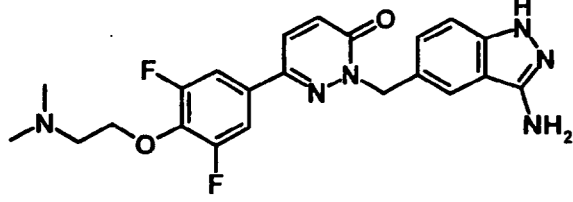
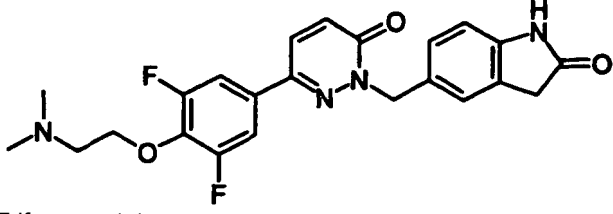
Preparación de 5-[3-(4-{2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-etoxi}-3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona ("A57")



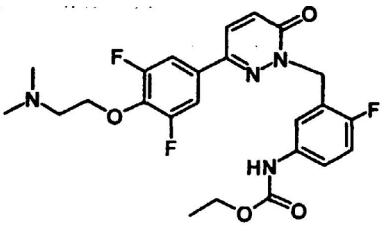
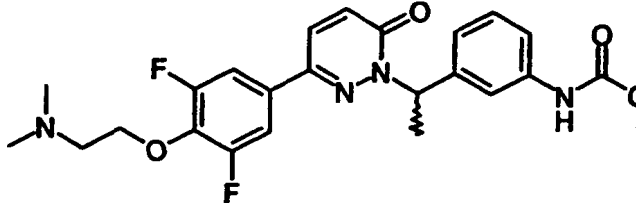
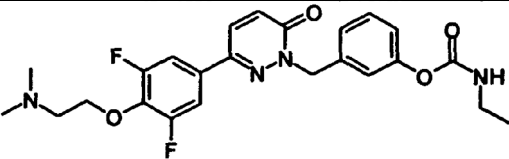
178 μ l (1,08 mmol) de 2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-etanol se disuelven en 20 ml de DMF, se mezclan bajo nitrógeno con 64,5 mg (1,61 mmol) de NaH en aceite de parafina (60%) y se revuelven a temperatura ambiente. Después de 10 min, se adicionan 200 mg (0,54 mmol) de 5-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona y se revuelven bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se sigue por medio de HPLC. Después de 2 h, se neutraliza con HCl de 1N y la mezcla se concentra hasta darse un residuo. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa.

Rendimiento: 42 mg de "A57" Trifluoroacetato como sólido blanco; ESI 499; Rt. = 1.86 min (Método B).

De manera análoga a los ejemplos precedentes se preparan los siguientes compuestos

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A58"	 Trifluoroacetato		
"A59"	 Trifluoroacetato		
"A60"	 Trifluoroacetato		
"A61"	 Trifluoroacetato		
"A62"	 Trifluoroacetato		

(continuación)

No.	Estructura y/o nombre	ESI	HPLC
"A63"	 Trifluoroacetato		
"A64"	 Trifluoroacetato		
"A65"	 Trifluoroacetato		

Datos farmacológicos

5 Inhibición de MET-quinasa (ensayo de enzima)

Tabla 1

Compuesto No.	IC ₅₀
"A1"	A
"A2"	A
"A3"	A
"A4"	A
"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A

(continuación)

Compuesto No.	IC ₅₀
"A8"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A11"	A
"A12"	A
"A13"	A
"A 14"	A
"A15"	A
"A16"	A
"A17"	A
"A18"	A
"A19"	A
"A20"	A
"A21"	A
"A22"	A
"A23"	A
"A24"	A
"A25"	A
"A26"	A
"A27"	A
"A28"	A
"A29a"	A
"A31"	A
"A33"	A
"A34"	A
"A35"	A

(continuación)

Compuesto No.	IC ₅₀
"A37"	A
"A38"	A
"A43"	A
"A44"	A
"A45"	A
"A48"	A
"A49"	A
"A50"	A
"A52"	A
"A53"	A
"A55"	A
"A56"	A

IC₅₀: 10 nM - 1 µM = A

5 1 µM-10 µM=B

> 10 mM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Envases de vidrio para inyección

10 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g hidrofosfato disódico, en 3 l de agua bidestilada, se ajusta a un pH de 6,5 con ácido clorhídrico de 2 N, se filtra de manera estéril, se envasa en envases de vidrio para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada envase de vidrio para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

15 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

20 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄·2H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄·12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera convencional para formar tabletas, de modo tal que cada tableta contiene 10 mg de principio activo.

5 **Ejemplo F: Grageas**

De manera análoga al ejemplo E se prensan tabletas que a continuación se recubran de manera usual con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

10 2 kg de principio activo de la fórmula I se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina rígida, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activos.

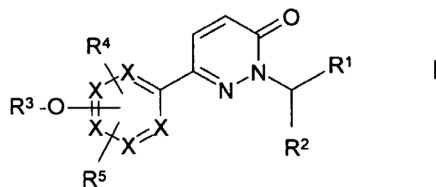
Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I se filtra en forma estéril en 60 l de agua bidestilada, se envasa en ampollas, se liofilizan en condiciones estériles y se sellan de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

15

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



donde

- 5 R^1 significa Ar^1 o Het^1 ,
 R^2 significa H o A,
 R^3 significa Alk-Y o Het^3 ,
A significa alquilo, no ramificado o ramificado, con 1-8 átomos de C,
donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o Cl
- 10 Alk significa alquileo, no ramificado o ramificado, con 1-8 átomos de C,
donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F, Cl y/o Br,
 Ar^1 significa fenilo sustituido una vez por NR^2COOA o $OCON(R^2)_2$,
 Het^1 significa un heterociclo mono- o binuclear, insaturado o aromático, con 1 a 3 átomos de N y/u O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido por A, NH_2 , OR^2 y/o $=O$ (oxígeno de carbonilo),
- 15 Het^3 significa un heterociclo mono- o binuclear, saturado con 1 a 3 átomos de N y/u O, el cual puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por A y/o $=O$ (oxígeno de carbonilo),
 Het^2 significa un heterociclo mononuclear, saturado, con 1 hasta 2 átomos de N y/u O, el cual puede estar sustituido una o dos veces por A y/o $=O$ (oxígeno de carbonilo),
 R^4 , R^5 , cada uno independientemente uno de otro, significan H o Hal,
- 20 X significa CH,
Y significa Het^2 , $N(R^2)_2$, $NR^2(C(R^2)_2)_nN(R^2)_2$ o $C(=O)N(R^2)_2$,
donde un grupo NH puede reemplazarse N-COOA o N-COA,
n significa 1, 2, 3 o 4,
así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 25 2. Compuestos según la reivindicación 1, donde
 R^1 significa Ar^1 o Het^1
 R^2 significa H o A,
 R^3 significa Alk-Y o Het^3 ,
A significa alquilo, no ramificado o ramificado, con 1-8 átomos de C,

donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o Cl,

Alk significa alquileo, no ramificado o ramificado, con 1-8 átomos de C,

donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br,

Ar¹ significa fenilo sustituido una vez por NR²COOA o OCON(R²)₂,

- 5 Het¹ significa 1,3-dihidro-bencimidazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, quinolinilo, dihidroindolilo o indolilo, sin sustituir o sustituidos una o dos veces por A, NH₂, OR² y/o=O (oxígeno de carbonilo)

Het³ significa piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo, los cuales pueden estar sustituidos una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

- 10 Het² significa piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces por A y/o =O (oxígeno de carbonilo),

R⁴, R⁵, cada uno independientemente uno de otro, significan H o Hal,

X significa CH,

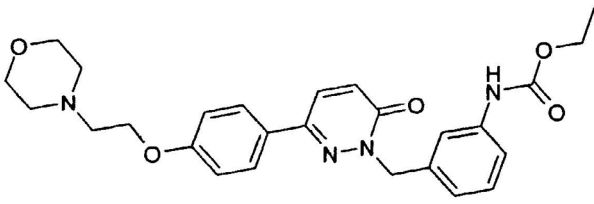
Y significa Het², Y(R²)₂, NR²[C(R²)₂]_nN(R²)₂ o C(=O)N(R²)₂,

donde un grupo NH puede estar reemplazado por N-COOA o N-COA,

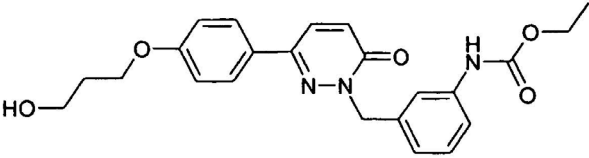
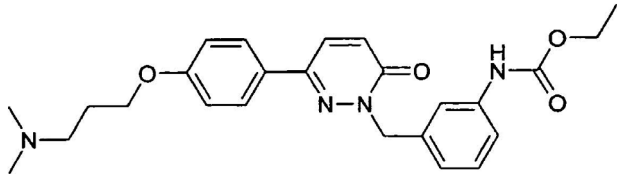
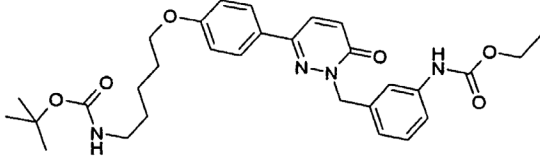
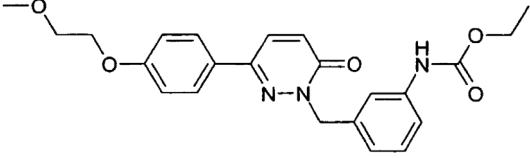
- 15 n significa 1, 2, 3 o 4,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

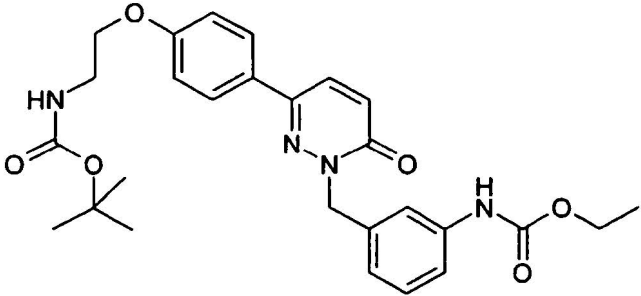
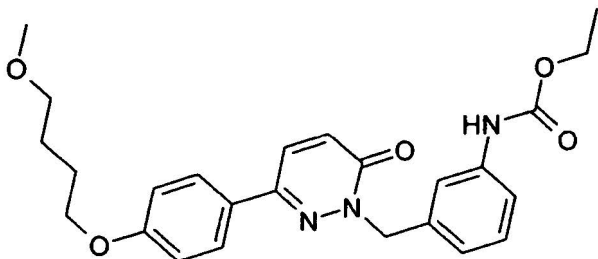
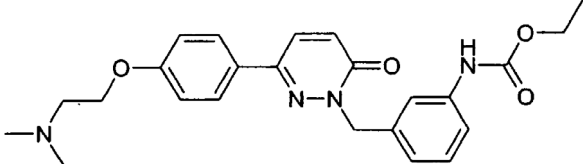
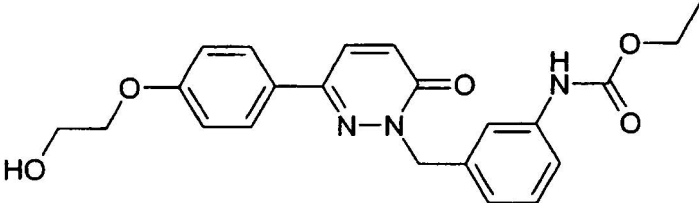
3. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

No.	Estructura y/o nombre
"A1"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico, trifluoroacetato

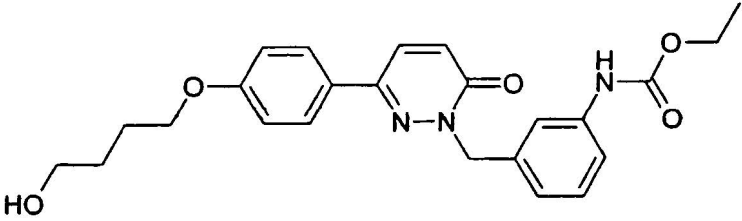
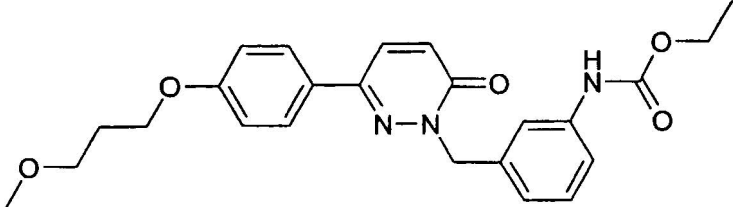
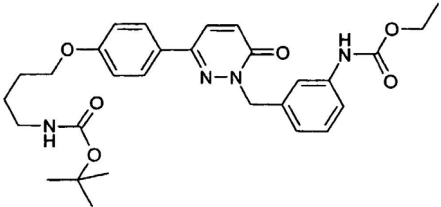
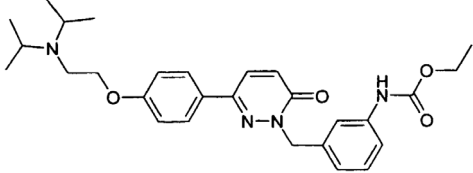
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A2"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico
"A3"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico, trifluoroacetato
"A4"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(5-ter.-butoxicarbonilamino-pentiloxy)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico
"A5"	 Éster etílico de ácido (3-{3-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-carbámico

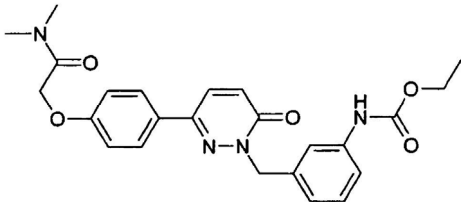
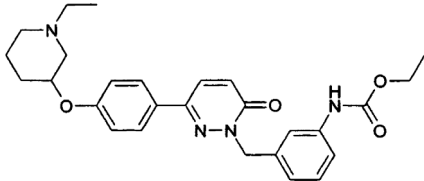
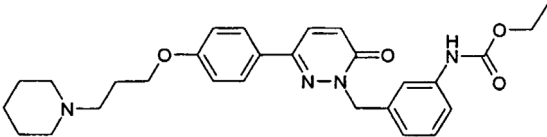
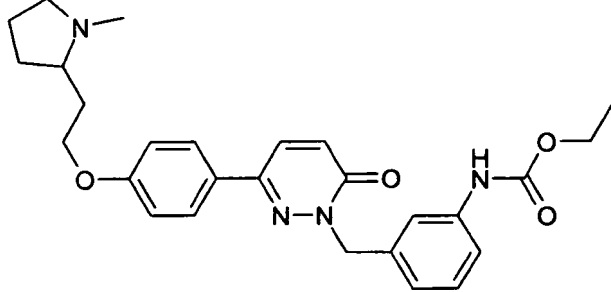
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A6"	
"A7"	
"A8"	
"A9"	

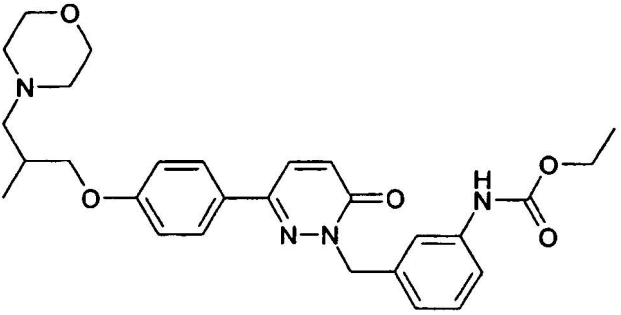
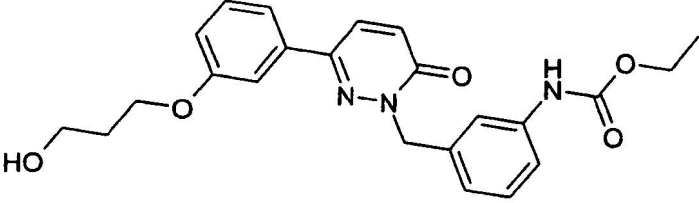
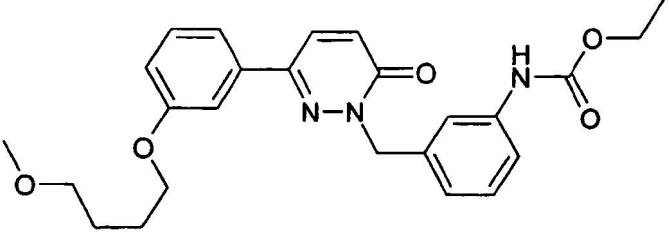
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A10"	
"A11"	
"A12"	
"A13"	

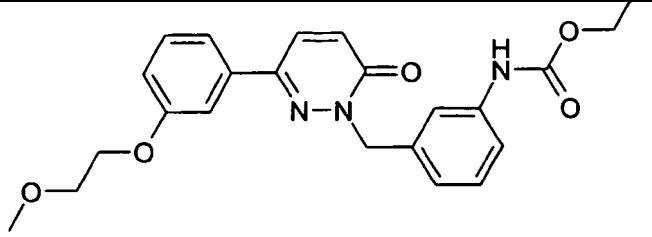
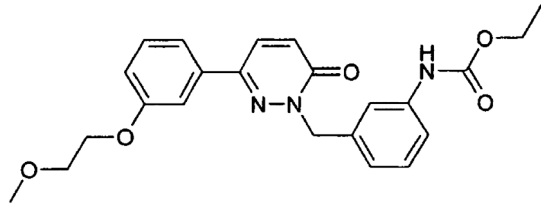
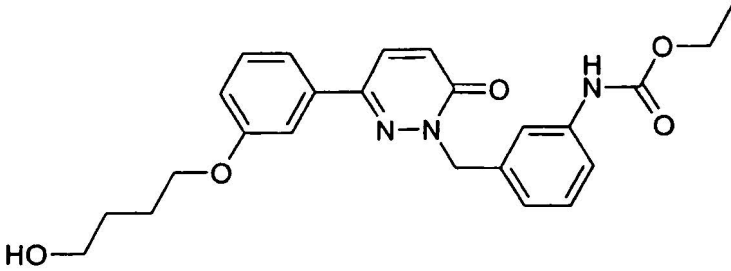
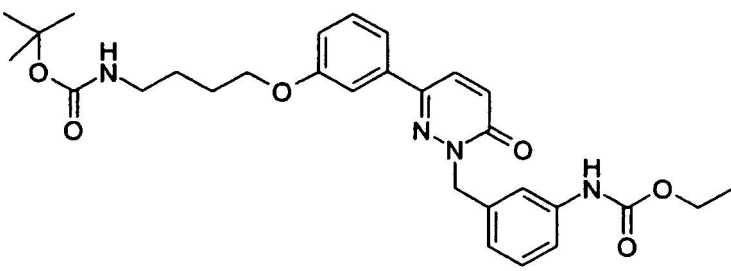
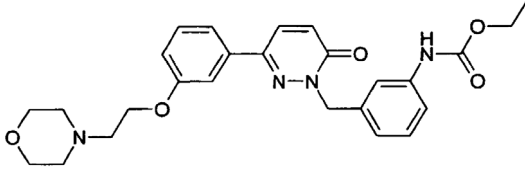
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A14"	
"A15"	
"A16"	
"A 17"	

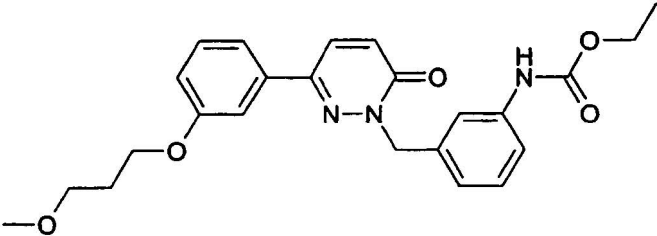
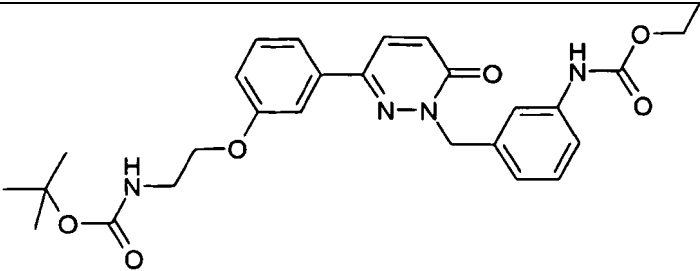
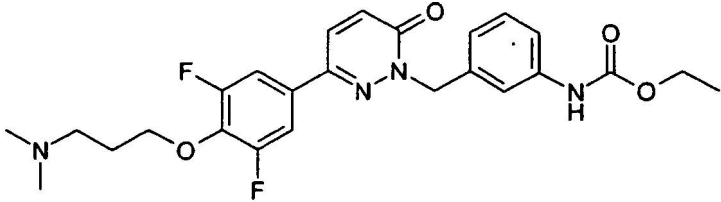
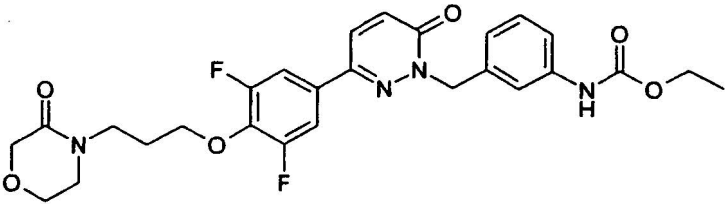
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A 18"	
"A 19"	
"A20"	

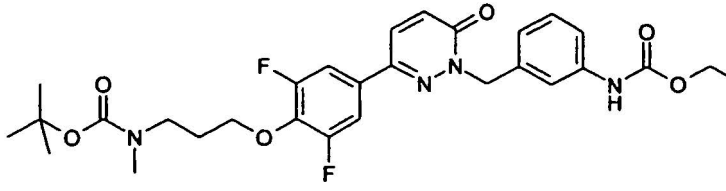
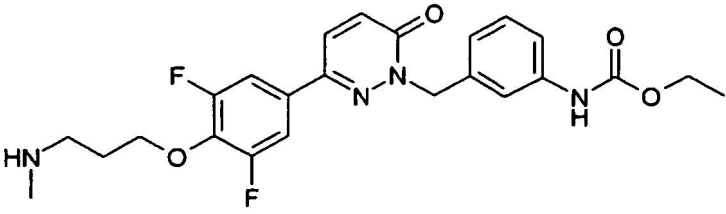
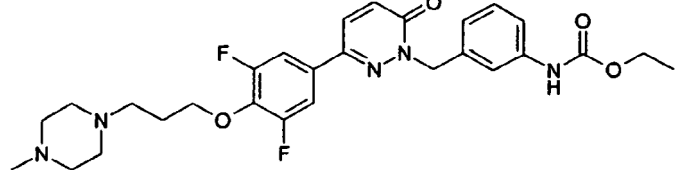
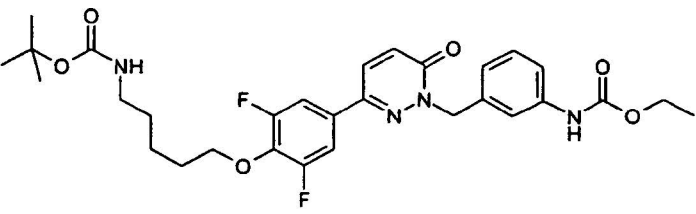
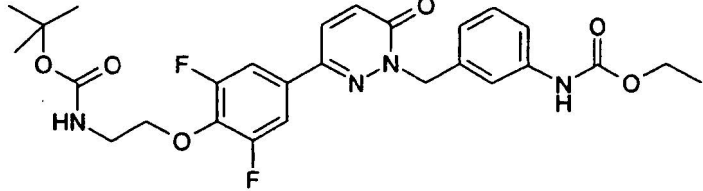
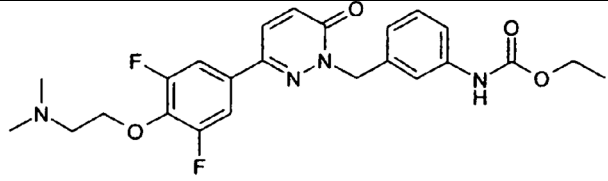
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A21"	 
"A22"	
"A23"	
"A24"	

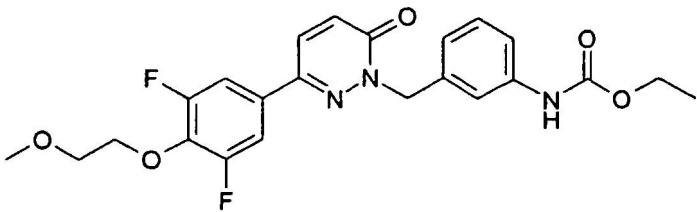
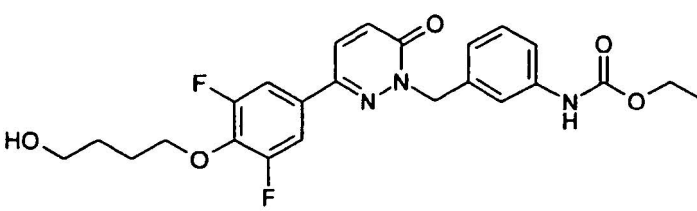
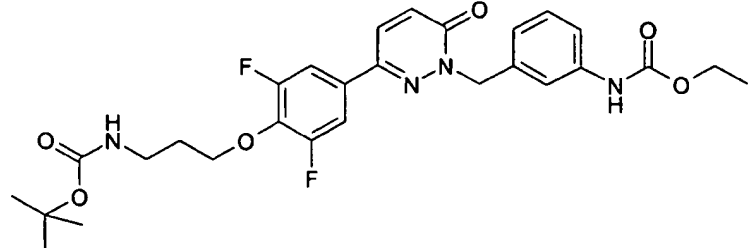
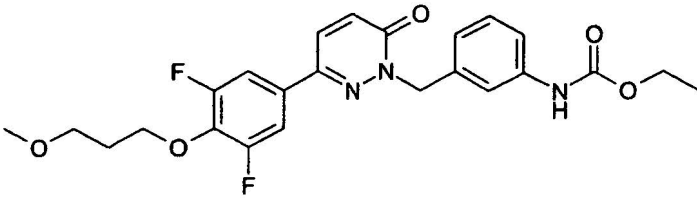
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A25"	
"A26"	
"A27"	
"A28"	

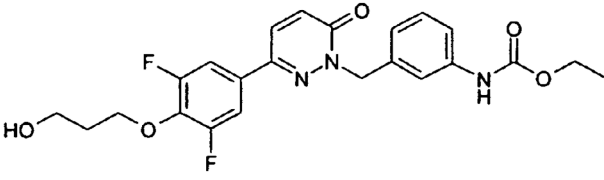
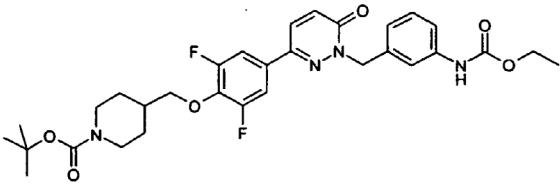
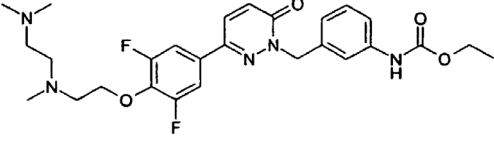
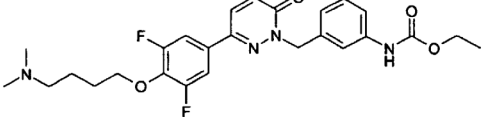
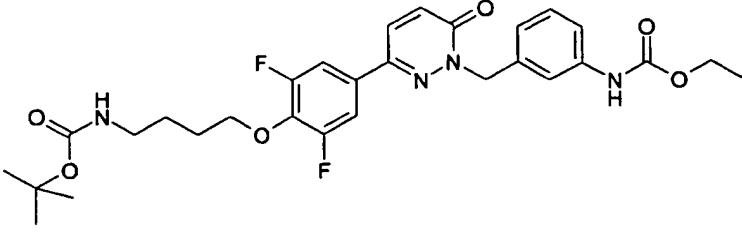
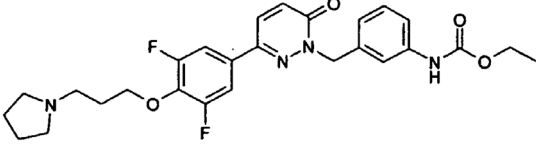
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A29"	
"A29a"	
"A30"	
"A31"	
"A32"	
"A33"	

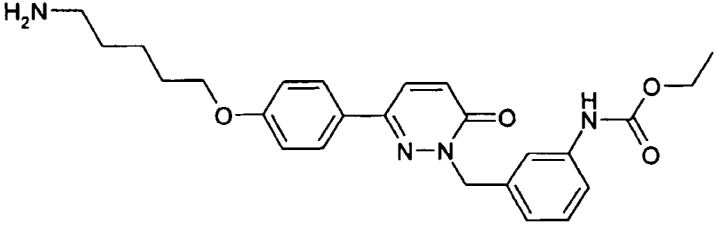
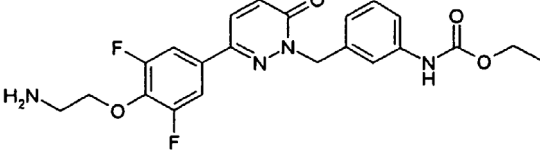
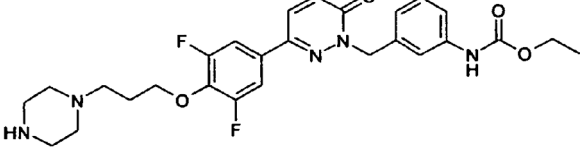
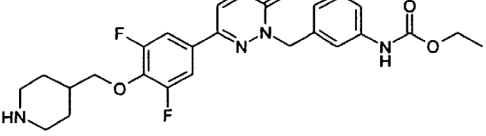
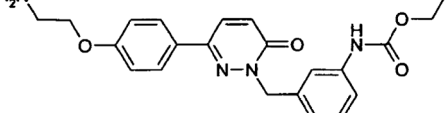
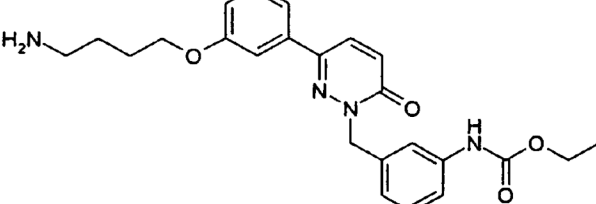
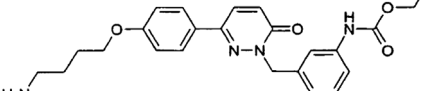
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A34"	
"A35"	
"A36"	
"A37"	

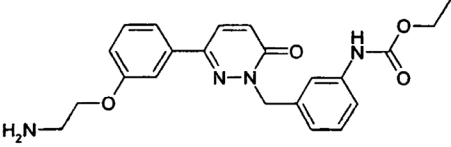
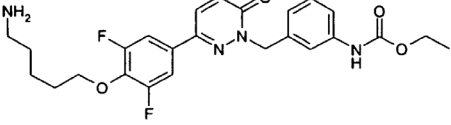
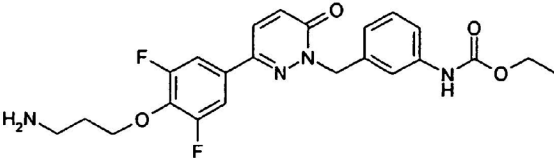
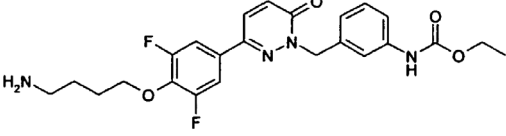
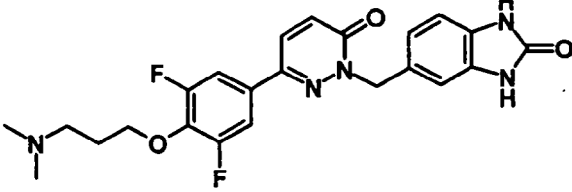
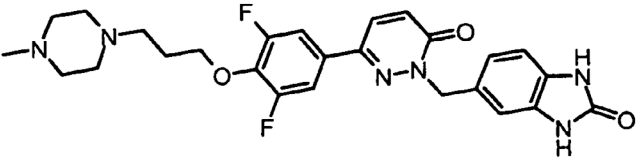
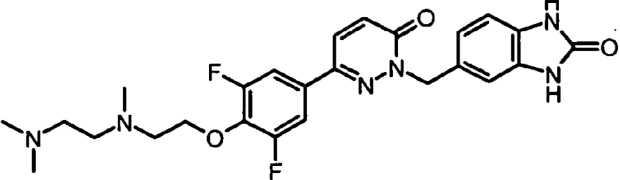
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	
"A42"	
"A43"	

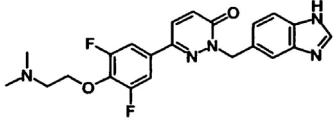
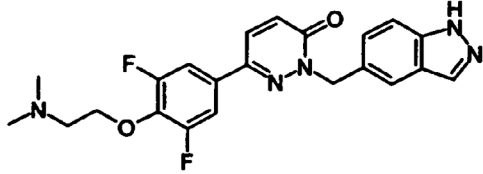
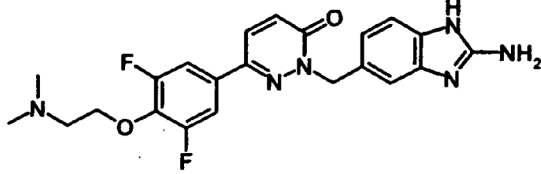
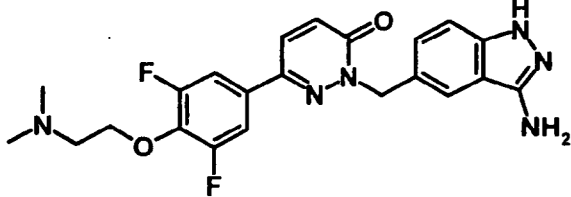
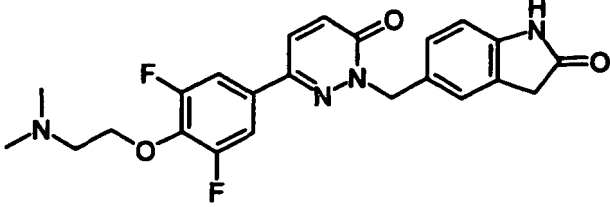
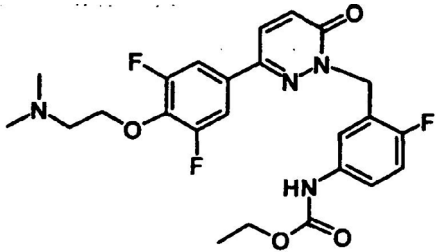
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A44"	
"A45"	
"A46"	
"A47"	
"A48"	
"A49"	
"A50"	

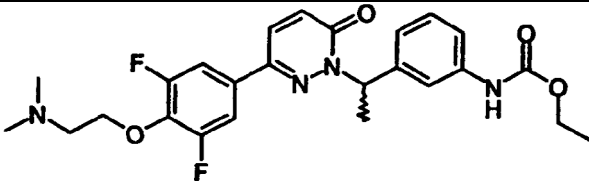
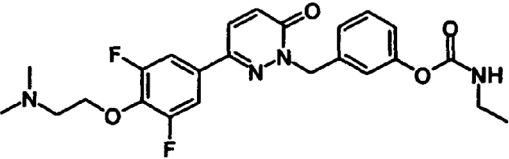
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A51"	
"A52"	
"A53"	
"A54"	
"A55"	
"A56"	
"A57"	

(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A58"	
"A59"	
"A60"	
"A61"	
"A62"	
"A63"	

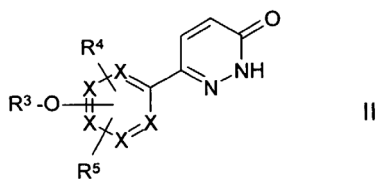
(continuación)

No.	Estructura y/o nombre
"A64"	
"A65"	

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

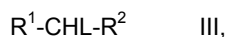
- 5 4. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-3, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, **caracterizado porque**

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



donde R^3 , R^4 , R^5 y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

- 10 con un compuesto de la fórmula III



donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1

y

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o funcionalmente modificado para ser reactivo,

- 15 o

b) se transforma un residuo R^1 y/o R^3 en otro residuo R^1 y/o R^3 , acilando, alquilando o esterificando un grupo amino o hidroxilo

o

- 20 c) porque se liberan de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolisante,

y/o

una base o ácido de la fórmula I se transforma en una de sus sales.

5. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1-3 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente vehículos y/o excipientes.
- 5 6. Utilización de compuestos según la reivindicación 1-3, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para tratar patologías, en cuyo caso la patología a tratar es un tumor sólido, o la patología a tratar es un tumor del sistema circulatorio o del sistema inmune.
- 10 7. Utilización según la reivindicación 6, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de tumores del epitelio escamoso, las vejigas, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o los pulmones.
8. Utilización según la reivindicación 6, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.
- 15 9. Utilización según la reivindicación 6, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo del adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.
10. Utilización según la reivindicación 6, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de la leucemia mielocítica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 20 11. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3, y/o sus solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo de medicamento.
12. Kit que se compone de envases separados de
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3, y/o de sus solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,
- 25 y
- (b) una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamento.