

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 117**

51 Int. Cl.:

C07D 237/14 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06806700 .8**

96 Fecha de presentación: **07.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1960370**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54

Título: **DERIVADOS DE PIRIDIAZINONA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES.**

30

Prioridad:
05.12.2005 DE 102005057924

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.01.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.01.2012

73

Titular/es:
**MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72

Inventor/es:
**DORSCH, Dieter;
SCHADT, Oliver y
BLAUKAT, Andree**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 373 117 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridiazinona para el tratamiento de tumores

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Es objeto fundamental de la presente invención encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención hace referencia a compuestos y a la utilización de compuestos en los que desempeñan una función la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal de las quinasas, principalmente de las tirosinquinazas y/o serina/treonina-quinazas; además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como a la utilización de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por las quinasas. La presente invención se refiere principalmente a compuestos y a la utilización de compuestos, en los que desempeñan una función la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal de Met-quinasa.

15 Uno de los mecanismos principales por medio de los cuales se produce la regulación celular es por medio de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, las cuales modulan a su vez las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteínas representa un proceso por el cual se propagan señales intracelulares de molécula a molécula lo cual resulta finalmente en una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales son altamente reguladas y con frecuencia se superponen, tal como es evidente a partir de la existencia de muchas proteínas quinasas como también de fosfatasas. La fosforilación de proteínas ocurre de manera preponderante en los residuos de serina, treonina o tirosina, y las proteínas quinasas se clasificaron por esto según su especificidad del sitio de fosforilación; es decir, de las serina/treonina-quinazas y tirosina-quinazas. Puesto que la fosforilación es de tal manera un proceso ampliamente difundido en las células y puesto que los fenotipos celulares se ven afectados en su mayor parte por la actividad de estas vías, en la actualidad se supone que una cantidad de estados patológicos y/o patologías pueden atribuirse o bien a la activación aberrante o a las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de quinasas. Por consiguiente, la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad, obtienen una atención considerable (véase artículo general: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

20 La función del receptor de la Met tirosina-quinasa en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente de HGF (hepatocyte growth factor) se describe por S. Berthou et al. en *Oncogene*, Vol. 23, Nr. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor allí descrito SU11274, un compuesto de pirrol-indolina, es adecuado potencialmente para combatir el cáncer. Otro inhibidor de Met-quinasa para la terapia de cáncer se describe por parte de J.G. Christensen et al. en *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. Acerca de otro inhibidor de tirosina-quinasa para combatir cáncer reportan 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 c-Met. Además, allí se reporta que HGF y Met contribuyen considerablemente al proceso maligno de diferentes 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 señales de las tirosina-quinazas y/o serina/treonina-quinazas, principalmente de la Met-quinasa, es deseable y es un objeto de la presente invención.

Se encontró que los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas, a la vez que son bien tolerados.

40 En particular, la presente invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I, los cuales 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 en enfermedades y dolencias inducidas por Met-quinazas, como la angiogénesis, cáncer, formación, crecimiento y propagación de tumores, aterosclerosis, enfermedades oculares, como la degeneración de la mácula condicionada por la edad, la neovascularización coroidal y la retinopatía diabética, las enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, patologías metabólicas y patologías del sistema inmune, también patologías autoinmunes, cirrosis, diabetes y patologías de los vasos sanguíneos, en tal caso también inestabilidad y permeabilidad y similares en mamíferos.

50 Tumores sólidos, principalmente tumores que crecen rápido, pueden tratarse con inhibidores de la Met-quinasa. Entre estos tumores sólidos se cuentan la leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, de sistema linfático, de estómago, de laringe y de pulmón, entre los cuales se incluye adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas.

La presente invención está dirigida a métodos para la regulación, modulación o inhibición de la Met-quinasa para prevenir y/o tratar patologías relacionadas con actividad de Met-quinasa no regulada o perturbada. Principalmente, también pueden emplearse los compuestos reivindicados de la fórmula I según la reivindicación 1 en el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes contra el cáncer, y/o pueden usarse para restaurar la efectividad de ciertas quimio- y radioterapias existentes contra el cáncer.

Además, los compuestos reivindicados de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden usarse para aislar e investigar la actividad o la expresión de Met-quinasa. Además, son adecuados principalmente para el uso en métodos diagnósticos de patologías en relación con la actividad de Met-quinasa no regulada o perturbada.

Puede mostrarse que los compuestos de la invención tienen un efecto antiproliferativo in vivo en un modelo de tumor de xenotrasplante. Los compuestos de la invención se administran a un paciente con una patología hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir la inflamación asociada con una patología linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa aquí, el término "tratamiento" se usa con referencia tanto a la prevención de enfermedades como también al tratamiento de dolencias pre-existentes. La prevención de proliferación se logra mediante la administración de los compuestos de la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento de tumores, prevenir crecimiento metastático, para disminuir la restenosis asociada con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa se usan los compuestos para el tratamiento de enfermedades permanentes mediante estabilización o mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos los ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, vacunos, felinos, etc. Los modelos animales son interesantes para investigaciones experimentales en donde representan un modelo disponible para el tratamiento de una enfermedad de los humanos.

La susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos de la invención puede determinarse in vitro por medio de ensayos. De manera típica, se combina un cultivo de las células con un compuesto de la invención en diferentes concentraciones durante un tiempo que sea suficiente como para permitir que los productos activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para verificar in vitro pueden usarse celdas cultivadas a partir de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células viables remanentes después del tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, de la patología específica, del estado del paciente, etc. Típicamente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población indeseada de células en el tejido diana, mientras que se conserva la capacidad vital del paciente. El tratamiento continúa en general hasta que se presente una reducción considerable, por ejemplo una reducción de aproximadamente 50% de la carga celular y puede continuarse hasta que ya no se detecten células indeseadas en el cuerpo.

Para identificar una vía de transferencia de señal y para detectar interacciones entre diferentes vías de transferencia de señal, diferentes científicos ha desarrollado modelos adecuados o sistemas modelo, por ejemplo modelos de cultivo celular (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 transferencia de señal pueden utilizarse compuestos interactuantes a fin de modular la señal (por ejemplo Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos para verificar vías de transferencia de señal que dependen de la quinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las patologías clínicas mencionadas en esta solicitud.

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

Para la identificación de inhibidores de la quinasa se encuentran disponibles diversos sistemas de ensayo. En el ensayo de Scintillation-Proximity (proximidad de centelleo) (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo de FlashPlate (placa de centelleo) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con γ ATP. Ante la presencia de un compuesto inhibidor no es detectable una señal radioactiva, o se detecta una señal radioactiva reducida. Además, son útiles como métodos de ensayo las tecnologías de Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET) (transferencia de energía de resonancia de fluorescencia) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-AC solo enlaza el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable mediante luminiscencia con un segundo anticuerpo antioveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

- 5 Existen muchas patologías asociadas con una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las enfermedades de interés incluyen las siguientes enfermedades pero no se restringen a éstas. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una serie de diversas enfermedades en las que se presenta proliferación y/o migración de células del músculo liso y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, lo que da lugar a un flujo sanguíneo restringido de este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neoíntimas. Entre las patologías vasculares de trasplante oclusivas se cuentan aterosclerosis, patología vascular
- 10 coronaria, restenosis protética perianastomática, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Otros derivados de piridazinona que inhiben inflamación se describen en WO 2004/100960 A2.

En la WO 03/0094494 A1 se revelan otros derivados de piridazinona como antagonistas de adenosina.

- 15 En la EP 0 478 195 A1 se describen otras dihidropiridazinona como fungicidas. A su vez se describen otros derivados de piridazinona en RO 79 566 A2 y RO 79 562 A2.

En la WO 2006/095666 A1 se revelan otras piridazinonas como inhibidores de PDE.

R. Salives et al. describen otras piridazinonas en J. Comb. Chem. 2005, 7, 414-420.

F. Fontaine et al. describen otros derivados de piridazinona en J. Med. Chem. 2004, 47, 2805-2815.

- 20 Dihidropiridazinonas para combatir el cáncer se describen en WO 03/037349 A1.

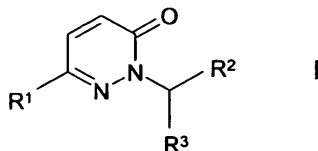
Otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune, de patologías isquémicas e inflamatorias se conocen de EP 1 043 317 A1 y EP 1 061 077 A1.

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.

- 25 En JP 57-95964 se revelan otras piridazinonas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I



donde

- 30 R¹ significa Ar¹ o Het,

R² significa Ar² o Het²,

R³ significa H o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F, Cl y/o Br, y/o donde uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por O, S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

35

Ar¹ significa fenilo, naftilo o bifenilo, no sustituidos o sustituidos una, dos o tres veces por Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, O[C(R³)₂]_nN(R³), O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_pHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_pHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_pHet¹, CHO y/o COA, ,

- 5 Ar² significa fenilo, naftilo o bifenilo sustituidos una, dos o tres veces por Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, O[C(R³)₂]_nN(R³), O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_pHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_pHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_pHet¹, CHO y/o COA,

- 10 Het, Het² significan respectivamente, independientemente entre sí, un heterociclo mono-, bi- o tri-nuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, OR³, (CH₂)_pN(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, O[C(R³)₂]_nN(R³), O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_pHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_pHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_pHet¹, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA, oxi (-O-) y/o =O (oxígeno de carbonilo),

- 15 Het¹ significa un heterociclo mononuclear saturado o aromático con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sustituido una o dos veces por A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 1, 2, 3 o 4,

- 20 p significa 0, 1, 2, 3 o 4,

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

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

La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o personas, la cual se busca o se pretende, por ejemplo, por parte de un investigador o un médico.

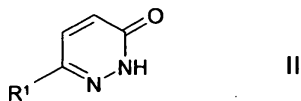
- 30 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha obtenido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia: tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de un mal, de un desorden o de efectos secundarios o también la reducción del avance de una enfermedad, de un mal o de un desorden.

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

También es objeto de la invención la utilización de mezclas de compuestos de la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Particularmente preferible se trata de mezcla de compuestos estereoisómeros.

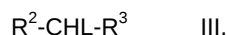
- 40 Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales así como un método para la preparación de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 así como de sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, caracterizado porque se hace reaccionar

a) un compuesto de la fórmula II



donde R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



5 donde R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de manera que sea reactivo,

o

b) un residuo R² se convierte en otro residuo R² acilando un grupo amino,

o

10 c) porque se libera de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis,

y/o

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

15 Antes y después, los residuos R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la fórmula I siempre que no se indique algo diferente de manera expresa.

20 A significa alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferentemente metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, 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, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A significa muy particularmente preferible 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, trifluorometilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo.

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

25 Ar¹ significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxi-carbonilamino)-fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-

30 difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-di clorofenil, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

40

En otra forma de realización Ar^1 significa preferentemente fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal, A, OR^3 , CN, $CONH_2$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $O[C(R^3)_2]_pHet^1$.

Ar^2 significa, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonyl)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilaminopropoxi-carbonilamino)-fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-di clorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

En otra forma de realización Ar^2 significa preferentemente fenilo sustituido una, dos o tres veces por $N(R^3)_2$, CN, $COOA$, $COOH$, OH, OA, NR^3COA , $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ y/o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$.

Ar^2 significa particularmente preferible fenilo que está sustituido en posición 3 por $N(R^3)_2$, CN, $COOA$, $COOH$, OH, OA, NR^3COA , $NHCOOA$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nOR^3$, $NHCOO(CH_2)_nO(CH_2)_nOR^3$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCONH[C(R^3)_2]_pHet^1$.

Ar^2 significa muy particularmente preferible fenilo que está mono-sustituido en posición 3 por $NHCOO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ o $NHCOO[C(R^3)_2]_pHet^1$, en donde

R^3 significa preferentemente H o metilo,

Het^1 significa preferentemente morfolin-4-ilo,

n significa preferentemente 2, 3 o 4 y

p significa preferentemente 2 o 3.

Het y Het^2 significan, cada uno independientemente entre sí, 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, también 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-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 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. A pesar de otras sustituciones, Het y Het^2 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, también preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-

oxometilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazolilo.

- 5 En otra forma de realización Het significa preferentemente un heterociclo mono- o binuclear aromático con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por Hal.

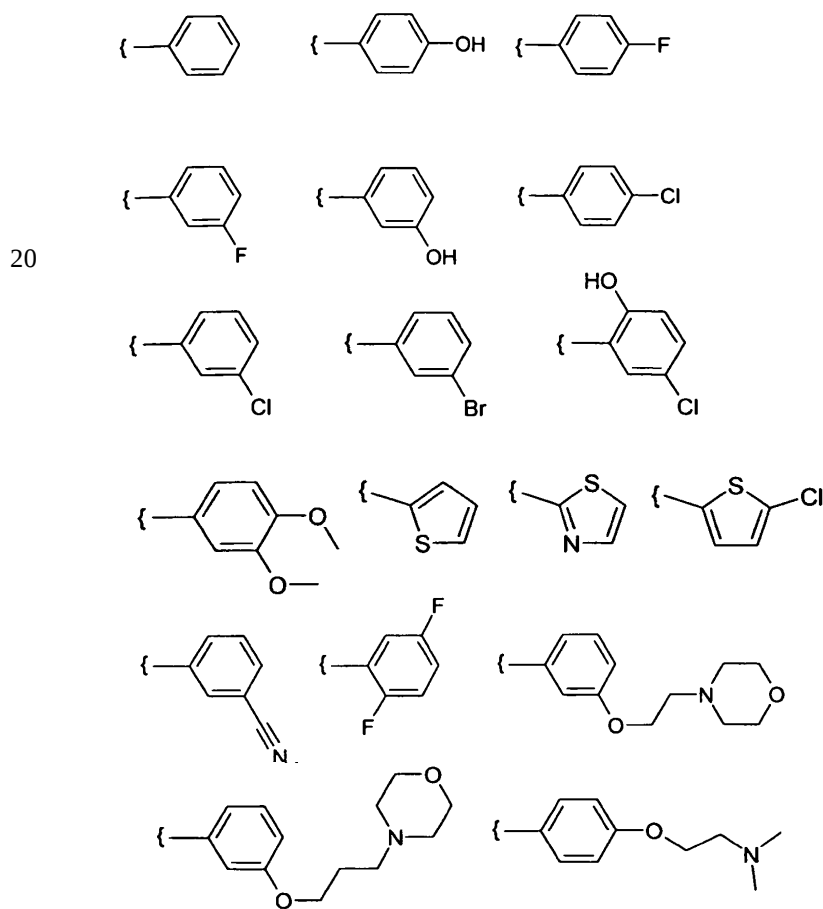
Het significa particularmente preferible tiazolilo, tienilo, piridilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o benzo[1,3]dioxolilo.

- 10 Het¹ significa preferentemente un heterociclo mononuclear saturado o aromático con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar sustituido una o dos veces por A. Het¹ significa particularmente preferible piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, imidazolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, furanilo o piridilo, en donde los residuos también pueden estar sustituidos una o dos veces por A.

Het² significa preferentemente un heterociclo mono-, bi- o trinuclear, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por OR³, (CH₂)_pN(R³)₂, oxi (-O-) y/o =O (oxígeno de carbonilo).

- 15 Het² significa particularmente preferible benzimidazol, benzotriazol, piridina, benzo[1,3]dioxol o benzo[2,1,3]tiadiazol, que pueden estar sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces por OR³, oxi (-O-) y/o (CH₂)_pN(R³)₂, en donde R³ significa preferentemente H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

R¹ significa preferentemente



- 25 3,5-difluorfenilo, 3,4-difluorfenilo, 2,3-difluorfenilo, 3,4,5-trifluorfenilo, 3- o 4-cianofenilo, 3,5-diclorofenilo, piridilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o benzo[1,3]dioxolilo.

R¹ significa muy particularmente preferible 3,5-difluorfenilo, 3,4-difluorfenilo, 2,3-difluorfenilo o 3,4,5-trifluorfenilo.

R³ significa preferentemente H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

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

- 5 Para toda la invención es válido que todos los residuos que aparecen varias veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y por lo tanto pueden existir en diferentes formas estereoisómeros. La fórmula I abarca todas estas formas.

- 10 Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y también las sustancias de partida para la preparación se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos 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-Tieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas que aquí no se mencionan en detalle.

- 15 Los compuestos de partida de las fórmulas II y III se conocen regularmente. Si son nuevos, pueden sin embargo producirse de acuerdo con métodos conocidos. Las piridazinonas usadas de la fórmula II, cuando no se encuentran disponibles comercialmente, regularmente se preparan según W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

- 20 Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 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 uno modificado de manera reactiva como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfonilo con 1-6 átomos de C (preferible metilsulfonilo o trifluormetilsulfonilo) o arilsulfonilo con 6-10 átomos de C (preferible fenil- o p-tolilsulfonilo).

- 25 La reacción se efectúa por lo regular en presencia de un agente que enlaza ácido, preferentemente de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolina. Puede ser ventajosa la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalino térreo, o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalino - térreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio. El tiempo de reacción se encuentra dependiendo de las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente - 30°C y 140°C, normalmente entre -10°C y 90°C, principalmente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 70°C. Como solventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-di cloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; Alcoholes como metanol, etanol, 30 isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), éter dimetilico de etilenglicol (diglicol); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados. Particularmente es preferible acetonitrilo, 35 diclorometano y/o DMF.

También es posible transformar un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I transformando un residuo R² en otro residuo R², por ejemplo reduciendo grupos nitro (por ejemplo mediante hidrogenación en níquel Raney o Pd-carbón en un solvente inerte como metanol o etanol) hasta grupos amino.

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

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse además liberándolas de sus derivados funcionales mediante solvolisis, principalmente hidrólisis o mediante hidrogenólisis.

- 45 Las sustancias preferidas de partida para las solvolisis o hidrogenólisis son aquellas que contienen en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, grupos protectores de amino y/o hidroxilo correspondientes, preferentemente aquellos que en lugar de un átomo de H que está enlazado con un átomo de N tienen un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero en lugar de un grupo NH₂ contienen un grupo NHR' (donde R' significa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

Además se prefieren sustancias de partida que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo tienen un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero en lugar de un grupo hidroxifenilo contienen un grupo R"O-fenilo (donde R" significa un grupo protector de hidroxilo).

- 5 También pueden estar presentes en la molécula de la sustancia de partida varios grupos protectores de amino y/o hidroxilo, iguales o diferentes. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos éstos pueden disociarse de manera selectiva.

La expresión "grupos protectores de amino" es conocida generalmente y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino de las reacciones químicas pero que son fácilmente eliminables después de que se haya realizado la reacción química deseada en otros sitios de la molécula. Lo típico para tales grupos son principalmente grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo, no sustituido o sustituido. Puesto que los grupos protectores de amino se remueven después de la reacción deseada (o de la secuencia de reacción), no son críticos su especie y su tamaño; sin embargo, se prefieren aquellos con 1-20, principalmente 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" debe concebirse en relación con el método presente en el sentido más amplio. Este incluye grupos acilo que se derivan de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como principalmente alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y ante todo grupos aralcoxicarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanóilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanóilo como POA; alcóxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralquilo oxicarbonilo como CBZ ("carbобензоxi"), 4-metoxibenziloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" también es conocido en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo de las reacciones químicas pero que es fácilmente eliminable después de que se haya realizado la reacción química deseada en otros sitios de la molécula. Lo típico para tales grupos son los grupos arilo, aralquilo o acilo, no sustituidos o sustituidos, arriba mencionados, además también grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores hidroxilo no es crítico puesto que se retiran después de la reacción química deseada; se prefieren grupos con 1-20, principalmente 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, ter.-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, ter.-butilo y acetilo, en donde bencilo y ter.-butilo son particularmente preferibles. Los grupos COOH en ácido aspártico se protegen preferiblemente en forma de sus ésteres de ter.-butilo (por ejemplo Asp(OBut)).

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra, dependiendo del grupo protector utilizado, por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible pero no siempre es requerida. Como solventes inertes son adecuados preferentemente los ácidos orgánicos, carboxílicos como por ejemplo el ácido acético; los éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como el diclorometano, además también el metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además, se consideran mezclas de los solventes previamente mencionados. El TFA se usa preferentemente en exceso sin adición de algún otro solvente, el ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en la proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentran de manera conveniente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°C, preferentemente se trabaja entre 15 y 30°C (temperatura ambiente).

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

El grupo tritilo se emplea para la protección de los ácidos aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. La disociación se efectúa, según el producto final deseado, con TFA / tiofenol de 10%, en donde el grupo tritilo se disocia de todos los aminoácidos mencionados; al usar TFA / anisol o TFA / tioanisol el grupo tritilo se disocia solamente de His, Asn y Gln, mientras que permanece en la cadena lateral de Cys. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se emplea para la protección de Arg. La disociación se efectúa, por ejemplo, con TFA en diclorometano. Los grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un soporte como carbón). Como solventes son adecuados en este caso los arriba indicados, principalmente, por ejemplo, alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por lo regular a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100°C y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferible a 20-30°C y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra bien, por ejemplo, en Pd/C al 5 hasta el 10 % en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°C.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados en 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 farmacéuticas que pueden derivarse de diversos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos conocidos en la especialidad. Convencionalmente se preparan formas salinas farmacéuticas de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1. Siempre que el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada hasta formar la correspondiente sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino térreo como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 también se cuentan entre éstas. En determinados compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden formarse sales de adición tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos como, por ejemplo, ácidos halohídricos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales respectivas como sulfato, nitrato o fosfato y similares como sulfonatos de alquilo y monoarilo tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente, entre las sales de adición de sal farmacéuticas de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, caprilato, cloruro, benzoato de cloro, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, sulfonato de etano, fumarato, galacterato (de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfonato de 2-hidroxietano, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, benzoato de metilo, monohidrofosfato, sulfonato de 2-naftalina, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, acetato de fenilo, propionato de 3-fenilo, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representa restricción alguna.

Además, entre las sales de base de los compuestos de la invención se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc, lo cual no debe representar restricción alguna. Entre las sales mencionadas arriba se prefieren las de amonio; las sales de metal alcalino como las de sodio y potasio, así como las sales de metal alcalino térreo de calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticas se cuentan las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, entre ellas también las aminas sustituidas de procedencia natural, las aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, caféina, clorprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, 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), lo cual no debe representar restricción alguna.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos nitrogenados básicos pueden cuaternizarse con agentes como halogenuros de alquilo de C₁-C₄, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; sulfatos de dialquilo de C₁-C₄, por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo de C₁₀-C₁₈, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo de C₁-C₄, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención solubles tanto en agua como también en aceite.

Entre las sales farmacéuticas arriba mencionadas que se prefieren se cuentan acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, lo cual no debe representar restricción alguna.

Particularmente se prefieren hidrocloreuro, dihidrocloreuro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I según la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado por lo cual se produce 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 formas salinas

correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas como la solubilidad en solventes polares; aunque de otra manera, en el contexto de la invención las sales corresponden a sus formas básicas libres respectivas.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticas de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 se forman con metales o aminas, tales como los metales alcalinos y los metales alcalino-térreos o las 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.

Las sales de adición de bases de los compuestos ácidos de la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se produce 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 respectivas respecto de determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; aunque de otra manera, en el contexto de la invención, las sales corresponden a sus formas ácidas libres respectivas.

Si un compuesto de la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticas, entonces la invención también comprende sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, lo cual, sin embargo, no debe representar restricción alguna.

En relación a lo que se dijo arriba se ve que por la expresión "sal farmacéutica" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 en la forma de una de sus sales, principalmente cuando esta forma salina confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o de alguna otra forma salina que se haya usado antes. La forma salina farmacéutica del principio activo también puede conferir a este mismo principio activo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía y puede incluso influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo respecto de su actividad terapéutica en el cuerpo.

Objeto de la invención son, además, medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente vehículos y/o adyuvantes.

Formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una tal unidad de dosis puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, particularmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, de la vía de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidad de dosis son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, como se indicó arriba, o una parte fraccionaria correspondiente de la misma, de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un método conocido en general en el campo especializado de la farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluida bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida bucal, sublingual o transdermal), vaginal o parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradermal). Tales formulaciones pueden prepararse de acuerdo con todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, combinando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o adyuvantes.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades separadas, como por ejemplo cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, en el caso de administración oral en forma de una tableta o de una cápsula, pueden combinarse los componentes de principio activo con un vehículo oral, inerte, atóxico e inocuo farmacéuticamente, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, etc. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar, como por ejemplo un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un saborizante, conservante, agente de dispersión y colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo tal como se describió arriba y envasando con ella las vainas moldeadas de gelatina. Los agentes de deslizamiento y lubricantes como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol, pueden adicionarse a la

mezcla de polvo antes del proceso de envasado. También puede adicionarse 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 ingerir la cápsula.

Además, si se desea o si es necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes, adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidones, gelatina, azúcares naturales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. Estos lubricantes usados en estas formas de dosis incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a éstos, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Las tabletas se formulan, por ejemplo, produciendo una mezcla de polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, adicionando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en una tableta. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución como, por ejemplo, parafina, un acelerante de reabsorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo jarabe, almidón de patata, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y comprimiéndola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación puede dejarse correr la mezcla de polvo a través de una máquina para hacer tabletas, en donde se generan grumos formados de manera heterogénea, y se quiebran en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse adicionando ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de las tabletas. La mezcla lubricada se comprime para formar tabletas. Los compuestos de la invención también pueden combinarse con un vehículo inerte que fluye libremente y después comprimir directamente para formar tabletas sin realizar los pasos de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que se compone de un sellamiento de goma laca, de una capa de azúcar o material polimérico y de una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes a fin de poder distinguir entre las diferentes unidades de dosificación.

Líquidos orales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de tal modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden producirse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden adicionarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos y éteres de polioxitilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta, o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes sintéticos, etc.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden encapsularse opcionalmente en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o se retrase, como por ejemplo mediante recubrimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, cera, etc.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como las sales y solvatos fisiológicamente funcionales de los mismos, también pueden administrarse en forma de sistemas de alimentación de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, así como las sales de solvatos fisiológicamente funcionales de los mismos, también pueden introducirse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles en calidad de vehículos de medicamento direccionados a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida fenol, polihidroxietilaspártamida fenol o poli(óxido de etileno) polilisina, substituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

Compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, esprays, aerosoles o aceites.

Para tratamientos de los ojos o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, se aplican las formulaciones preferentemente como ungüentos o cremas tópicas. Al formular un ungüento el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. De manera alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema aceite en agua o una base agua en aceite.

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

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

- 10 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 15 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia de vehículo es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula en el rango, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, el cual se administra de la manera y el modo en que se absorbe el tabaco rapé; es decir, mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo que se sostiene cerca a la nariz. Formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos en partículas finas o nieblas que pueden generarse mediante distintos tipos de dosificadores que se encuentran bajo presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 20 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

- 25 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles, acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, búfer, bacteriostáticos y solutos por medio de los cuales la formulación se hace 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 administrarse en recipientes de dosis individuales o dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y almacenarse en estado seco por congelamiento (liofilizado) de tal modo que solo se requiera la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes de usar. Soluciones inyectables y suspensiones preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos estériles, granulados y tabletas.

- 30 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes mencionados particularmente arriba, pueden contener agentes usuales en el campo especializado con respecto al tipo respectivo de la formulación; de esta manera, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener sustancias saborizantes.

- 35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 depende de una serie de factores, incluidos, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto, de la necesidad de tratamiento, así como de su grado de severidad, de la naturaleza de la formulación así como de la vía de administración, y en últimas se establece por parte del médico o veterinario tratante. Aunque una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para el tratamiento de crecimiento neoplástico, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera particularmente típica en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día estaría habitualmente entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad puede darse como dosis individual por día o más usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse per se como fracción de la cantidad eficaz del compuesto de la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosificaciones similares para el tratamiento de los otros estados patológicos arriba mencionados.
- 45

Objeto de la invención son además los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

- 50 También es objeto de la invención un kit que se compone de paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad eficaz de otro principio activo medicamentoso.

- 5 El kit contiene recipientes adecuados como cajetillas o cajas, frascos, bolsas o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros utilizables farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y de una cantidad eficaz de otro principio activo medicamentoso, en forma disuelta o liofilizada.

UTILIZACIÓN

- 10 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para humanos, en el caso de tratamiento de enfermedades inducidas por la tirosinquinasa. Entre estas enfermedades se cuenta la proliferación de células tumorales, la neovascularización patológica (o angiogénesis), que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización en el ojo (retinopatía diabética, la degeneración de la mácula inducida por la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

- La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma del estómago, carcinoma de la laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas preferidas de cáncer son leucemia, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. También está comprendido el uso de los compuestos de la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad en la que interviene la angiogénesis. Una enfermedad de este tipo en la que interviene la angiogénesis es una enfermedad ocular como la vascularización de retina, la retinopatía diabética, degeneración de la mácula inducida por la edad y similares. El uso de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias cae dentro del alcance de la presente invención. Entre tales enfermedades inflamatorias se cuentan, por ejemplo, artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis por contacto, tipo tardío de reacción de hipersensibilidad y similares. Asimismo está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por la tirosinquinasa o de un mal inducido por la tirosinquinasa en un mamífero, en donde según este proceso a un mamífero enfermo que requiere de un tratamiento de este tipo se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. La cantidad terapéutica depende la enfermedad respectiva y puede determinarse por parte del experto en la materia sin un gran esfuerzo.

- La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la vascularización de retina. También son componente de la invención los métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades oculares tales como retinopatía diabética y degeneración de la mácula inducida por la edad. El uso para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis por contacto y tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o prevención de patologías óseas del grupo del osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, también cae dentro del alcance de la presente invención. La expresión "enfermedades o dolencias inducidas por la tirosinquinasa" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o de varias tirosinquinasas. Las tirosinquinasas intervienen directa o indirectamente en las vías de transducción de señal de diversas actividades celulares, entre ellas la proliferación, adhesión y migración, así como diferenciación. Entre las enfermedades que se asocian con la actividad de la tirosinquinasa se cuentan la proliferación de células tumorales, la neovascularización patológica que estimula el crecimiento de tumores sólidos, neovascularización en el ojo (retinopatía diabética, degeneración de la mácula inducida por la edad y similares) así como la inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer, principalmente de tumores que crecen rápido.

Principalmente se prefiere el uso para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es un tumor sólido.

El tumor sólido se selecciona preferentemente del grupo de los tumores del pulmón, del epitelio calloso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de la laringe.

- 5 El tumor sólido se selecciona además preferentemente 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 o del sistema inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

- 10 Los compuestos revelados de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden administrarse en conexión con otros agentes terapéuticos, incluidos agentes anticáncer. Tal como se usa aquí, el término "agente anticáncer" se refiere a cada producto que se suministra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

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

- 15 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásticos/dañinos del ADN y combinaciones de los mismos, tal como se usa en la oncología medicinal, como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas, como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexat, citosinarabina, hidroxiurea y gemcitabina);
20 antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, vinca-alcaloides como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoidea, como taxol y taxoter); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etoposid y teniposid, amsacrina, topotecan, irinotecan y camptotecina) y agentes diferenciadores de célula (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

- (ii) agentes citostáticos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen y iodoxifen), agentes reguladores hacia abajo del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproteronacetato), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, megestrolacetato), inhibidores de aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestan) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasterida;

- 30 (iii) Agentes que inhiben la invasión de células de cáncer (por ejemplo, inhibidores de metaloproteína, como marimastat e inhibidores de la función de uroquinasa-activador de plasminogen-receptor);

- (iv) Inhibidores de la función de factor de crecimiento comprenden, por ejemplo, aquellos inhibidores anticuerpo de factor de crecimiento, anticuerpos receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin®] y el anticuerpo anti-erbB1 Cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosinquinasa y serina / inhibidores de la treonin-quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidermal (por ejemplo inhibidores de las tirosinquinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento proveniente de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

- (v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [Avastin®], compuestos como los revelados en las solicitudes internacionales divulgadas de patentes WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\text{v}\beta 3$ y angiostatina);

- (vi) agentes dañinos de los vasos como combretastatina A4 y los compuestos revelados en las solicitudes internacionales de patentes WO99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

- 50 (vii) Terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas contra las dianas listadas previamente, como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;

(viii) soluciones de terapia génica, incluidas, por ejemplo, soluciones para reemplazar los genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 modificado BRCA2, enfoque de GDEPT- (gene-directed enzyme pro-drug-Therapie), aquellas que usan citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, así como soluciones para elevar la tolerancia del paciente frente a la quimioterapia o radioterapia, como la Multi-Drug-Resistance-Gen-Therapie; y

(ix) solución de inmunoterapia, incluidas, por ejemplo, solución ex-vivo e in-vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos, soluciones para disminuir la energía de la células T, soluciones usando células inmunes transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, soluciones usando líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y soluciones usando anticuerpos anti-idiotípicos.

Preferible pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1.

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida, Lomustin, Busulfan, Procarbazina, Ifosfamida, Altretamina, Melfalan, fosfato de estramustina, Hexametilmelamina,	mecloretamina, Tiotepa, Streptozocina, Clorambucil, Temozolomida, Dacarbazina, Semustina, Carmustina
Agentes de platino	Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino, ZD-0473, (AnorMED), Spiroplatino, Lobaplatino (Aetema), Carboxifalatoplatino,	Satraplatino (Johnson Matthey), Tetraplatino, Ormipatino, BBR-3464 (Hoffmann-La Roche), Iproplatino, SM-11355 (Sumitomo), AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina, Tomudex, Gemcitabina, Trimetrexato, Capecitabina, Deoxicoformicina, 5-Fluoruracilo, Fludarabina, Floxuridina, Pentostatina, 2-Clorodesoxiadenosina, Raltitrexed,	6-Mercaptopurina, Hidroxiurea, 6-Tioguanina, Decitabina (SuperGen), Citarabina, Clofarabin (Bioenvision), 2-Fluordesoxiciditidina, Irofulven (MGI Farma), Metotrexato, DMDC (Hoffmann-La Roche), Idatrexato, Etilnitridina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina, Rubitecan (SuperGen), Epirubicina, mesilato de exatecan (Daiichi), Etoposideo, Quinamed (ChemGenex), Teniposideo o Mitoxantrona, Gimatecan (Sigma- Tau), Diflomotecan (Beaufour- Ipsen), Irinotecan (CPT-11), 7-Etil-10-hidroxicamptotecina, TAS-103 (Taiho),	Elsamitrucina (Spectrum), Topotecan, J-107088 (Merck & Co), Dexrazoxanet (TopoTarget), BNP-1350 (BioNumerik), CKD-602 (Chong Kun Dang), Pixantrona (Novuspharmna), análogo de Rebeccamicina (Exelixis), KW-2170 (Kyowa Hakko), BBR-3576 (Novuspharmna)

(continuación)

Antibióticos Antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D), Amonafida, Azonafida, Doxorubicina (Adriamicina), Antrapirazol, Deoxirubicina, Oxantrazol, Valrubicina, Losoxantrona, Daunorubicina (Daunomicina), sulfato de bleomicina (Blenoxan), Epirubicina,	ácido bleomicínico, terarubicina, Bleomicina A, Idarubicina, Bleomicina B, Rubidazon, Mitomicina C, Plicamicinap, MEN-10755 (Menarini), Porfiomicina, GPX-100 (Gem Pharmaceuticals), Cianomorfolino-doxorubicina, Mitoxantron (Novantron)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel, SB 408075 (GlaxoSmithKline), Docetaxel, Colchicina, E7010 (Abbott), Vinblastina, PG-TXL (Cell Therapeutics), Vincristina, Vinorelbina, IDN 5109 (Bayer), Vindesina, A 105972 (Abbott), Dolastatin 10 (NCI), A 204197 (Abbott), Rizoxin (Fujisawa), LU 223651 (BASF), Mivobulin (Warner- Lambert), D 24851 (ASTA Medica), ER-86526 (Eisai), Cemadotin (BASF), Combretastatin A4 (BMS), RPR 109881A (Aventis),	Isohomohalichondrin-B (PharmaMar), TXD 258 (Aventis), Epotilona B (Novartis), ZD 6126 (AstraZeneca), T 900607 (Tularik), PEG-Paclitaxel (Enzon), T 138067 (Tularik), AZ10992 (Asahi), Cryptophycin 52 (Eli Lilly), !DN-5109 (Indena), Vinflunina (Fabre), AVLB (Prescient NeuroPharma), Auristatin PE (Teikoku Hormone), Azaepothilon B (BMS), 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 (PharmaMar) Mafosfamida (Baxter International), Glufosfamida (Baxter International), Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals),	Albumina + 32P (Isotope Solutions), O6-Bencilguanina (Paligent), Timestacina (NewBiotics), Edotreotid (Novartis)
Inhibidores de farnesil trans- ferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Tipifarnib (Johnson & Johnson), Ionafernib (Schering- Plough),	Alcohol perilífico (DOR BioFarma), BAY-43-9006 (Bayer)

(continuación)

Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma), Trihidrocloruro de Zosuquidar- (Eli Lilly), Tariquidar (Xenova),	MS-209 (Schering AG), Dicitrato de Biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona-acetil-transferasa	Tacedinalin (Pfizer), butirato de pivaloioloximetilo (Titan), SAHA (Aton Pharma),	MS-275 (Schering AG), Depsipeptid (Fujisawa)
Inhibidores de metalo-proteínasa inhibidores de ribonucleosid-reductasa agonistas/ antagonistas de TNF-alfa	Neovastat (Aeterna Laboratories), CMT -3 (CollaGenex), BMS-275291 (Celltech), Marimastat (British Biotech), Tezacitabin (Aventis), Didox (Molecules for Health),	maltolato de galio (Titan), Triapin (Vion), Virulizin (Lorus Therapeutics), Revimid (Celgene), CDC-394 (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot), YM-598 (Yamanouchi),	ZD-4054 (AstraZeneca)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson), Alitretinoin (Ligand),	LGD-1550 (Ligand)
Immuno moduladores	Interferon, Terapia Dexosom (Anosys), Oncofage (Antigenics), GMK (Progenics), Pentrix (Australian Cancer Technology), Vacuna de adenocarcinoma (Biomira), JSF-154 (Tragen), CTP-37 (AVI BioFarma), Vacuna para cáncer (Intercell) JRX-2 (Immuno-Rx),	Norelin (Biostar), PEP-005 (Peplin Biotech), BLP-25 (Biomira), Vacunas Synchrovax (CTL Immuno), MGV (Progenics), !3-Alethin (Dovetail), vacuna para melanoma (CTL Immuno), CLL-Thera (Vasogen), vacuna para p21-RAS (GemVax)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos, Prednisona, Estrógenos conjugados, Metilprednisolona, Etinilestradiol, Prednisolona, Clorotrianiseno, Aminoglutetimida, Idenestrol, Leuprolida, Caproato de hidroxiprogesterona, Goserelina, Leuporelina, Medroxiprogesterona Bicalutamida, Testosterona,	Flutamida, Propionato de testosterona, Octreotida, Fluoximesterona, Nilutamida, Metiltestosterona, Mitotan, Dietilstilbestrol, P-04 (Novogen), Megestrol, 2-Metoxiestradiol (EntreMed), Tamoxifen, Toremofin, Dexametasona, Arzoxifen (Eli Lilly)

(continuación)

Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences), Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda), Theralux (Theratechnologies),	Lutetium-Texaphirin (Pharmacyclics), Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics), Hipericin
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis), Kahalid F (PharmaMar), Leflunomida (Sugen/Pharmacia), CEP- 701 (Cephalon), CEP-751 (Cephalon), ZDI839 (AstraZeneca), MLN518 (Millenium), Erlotinib (Oncogene Science), PKC412 (Novartis), Phenoxodiol O, Canertinib (Pfizer), Trastuzumab (Genentech), Squalamin (Genaera), C225 (ImClone),	SU5416 (Pharmacia), rhu-Mab (Genentech), SU6668 (Pharmacia), MDX-H210 (Medarex), ZD4190 (AstraZeneca), 2C4 (Genentech), ZD6474 (AstraZeneca), MDX-447 (Medarex), Vatalanib (Novartis), ABX-EGF (Abgenix), PKI166 (Novartis), IMC-1C11 (ImClone), GW2016 (GlaxoSmithKline), EKB-509 (Wyeth), EKB-569 (Wyeth)
Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A-, Sanofi Synthelabo), BCX-1777 (inhibidor de PNP-BioCryst), Ranpirnase (estimulante de Ribonucleasa, Alfacell), Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribafarm), Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis), Galarubicin (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A), CV-247 (inhibidor de COX, Ivy Medical), Tirapazamina (agente de reducción, SRI International), P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm), CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic), N-Acetilcisteína, (agente reductor, Zambon), GCS-IOO (Antagonista de gal3, GlycoGenesys), R-Flurbiprofen (inhibidor de NF kappaB, Encore), 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech), G17DT-Inmunogeno (inhibidor de gastrina, Aphton), Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina-D, Leo), Efaproxiral (Oxigenador, Allos Therapeutics), 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular), PI-88 (inhibidor de Heparanasa, Progen), Tesimalifen (Antagonista de histamina, YM BioSciences), Eflornithin (inhibidor de ODC,	Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst), CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth), PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis), Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways), CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways), Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo), AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer), Triacetiluridina (pro-fármaco de uridina, Wellstat), WX-UK1 (inhibidor de activador de plasminogeno, Willex), SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience), TransMID-107™ (Immunotoxina, KS Biomedix), PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences), Bortezomib (inhibidor de Proteasoma, Millennium), PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon), SRL-172 (estimulantes de células T, SR Pharma), Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola), TLK-286 (inhibidor de Glutathione-S- transferasa, Telik), CHS-828 (agente citotóxico, Leo), Ácido trans-retinoico (Differentiator, NIH), PT-100 (agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics), MX6 (promotor de apoptosis MAXIA),

	ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi), Histamina (agonista de receptor de histamin-H2, Maxim) Tiazofurin (inhibidor de IMPDH, Ribapharm), Indisulam (p53-Stimulans, Eisai), Cilengitid (antagonista de Integrina, Merck KGaA), Aplidin (inhibidor de PPT, PharmaMar), SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi- Synthelabo), Rituximab (anticuerpo-CD20, Genentech),	Midostaurin (inhibidor de PKC, Novartis), Apomin (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech), Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche), CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife), Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche), SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix), Brostallicin (promotor de apoptosis, Pharmacia), Ceflatonin (promotor de apoptosis, ChemGenex)
--	--	---

Un tratamiento conjunto de este tipo puede conseguirse con ayuda de dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de la invención.

5 ENSAYOS

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, descritos en los ejemplos, se verificaron en los ensayos que se describen abajo y se encontró que presentan una actividad inhibidora de la quinasa. Otros ensayos son conocidos de la bibliografía y podrían realizarse fácilmente 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 de la Met quinasa

La Met quinasa, según los datos del fabricante (Met, active, Upstate, No. de catálogo 14-526), para propósitos de la producción de proteína en células de insectos (Sf21; *S. frugiperda*) y de la posterior purificación por cromatografía de afinidad, se expresa como proteína humana recombinantes "N-terminal 6His-tagged" (etiquetada como 6 His N-terminal) en un vector de expresión de baculovirus.

Para la medición de la actividad de la quinasa puede acudir a diferentes sistemas de medición disponibles. En el método de Scintillation-Proximity (aproximación de centelleo) (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), en el de Flash-Plate (placa-fogonazo) o en el ensayo de enlace de filtro se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con ATP marcado radioactivamente (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP). Al presentarse un compuesto inhibidor no es detectable una señal radioactiva o es detectable pero reducida. Además, son útiles las tecnologías de Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (Transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en el tiempo) (HTR-FRET) y polarización fluorescente (FP) como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-anticuerpo enlaza solo el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable mediante quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Método de flashplate (Met quinasa):

Como placas de ensayo sirven placas de microtitulación Flashplate® de 96 cavidades de la empresa Perkin Elmer (No. de catálogo SMP200). En la placa de ensayo se pipetea los componentes de la reacción de la quinasa descrita abajo. La Met quinasa y el sustrato poli Ala-Glu-Lys-Tir, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ^{33}P -ATP marcado radiactivamente en presencia y ausencia de sustancias de ensayo en un volumen total de 100 ml a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción se detiene con 150 ml de una solución de EDTA de 60mM. Después de incubación por otros 30 minutos a temperatura ambiente, los sobrenadantes se succionan y se lavan las cavidades tres veces cada una con 200 ml de solución de NaCl al 0,9%. La medición de la radiactividad enlazada se efectúa por medio de un aparato de medición de centelleo (Topcount NXT, Fa. Perkin-Elmer). Como valor total se usa la

reacción de la quinasa libre de inhibidor. Esta debe encontrarse aproximadamente en el rango de 6000-9000 cpm. Como valor cero farmacológico se usa estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. Una determinación del valor de inhibición (IC_{50}) se efectúa usando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de la quinasa por cavidad:

5 30 ml de búfer de ensayo

10 ml de sustancia a ensayarse en búfer de ensayo con DMSO de 10 %

10 ml ATP (concentración final 1 μ M frío, 0,35 μ Ci de 33 P-ATP)

50 ml de Mezcla de Met quinasa/sustrato en búfer de ensayo; (10 ng de enzima/cavidad, 50 ng de pAGLT/cavidad)

Soluciones usadas:

10 - Búfer de ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 mM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

15 1 mM de ditioneitol (DTT)

pH= 7,5 (a ajustarse con hidróxido de sodio)

- Solución de detención:

60 mM de Titriplex III (EDTA)

- 33 P-ATP: Perkin-Elmer;

20 - Met quinasa: Upstate, No. de catálogo 14-526, valor de referencia 1 mg/10 ml; actividad especial 954 U/mg;

- Poli-Ala-Glu-Lys-Tir, 6:2:5:1: Sigma No. de catálogo P1152

Ensayos in vivo (FIG. 1/1)

25 Procedimiento experimental: hembras de ratones Balb/C (criador: Charles River Wiga) tenían 5 semanas de edad al llegar. Se climatizaron por 7 días en nuestras condiciones de manutención. Después, cada ratón se inyectó subcutáneamente en el área pélvica con 4 millones de TPR-Met / células de NIH3T3 en 100 ml PBS (sin Ca^{++} y Mg^{++}). Después de 5 días se distribuyeron aleatoriamente los animales en 3 grupos de modo que cada grupo de 9 ratones tuviera un volumen de tumor promedio de 110 μ l (intervalo: 55 - 165). Al grupo de control se administraron 100 ml de vehículo (metilcelulosa al 0,25 % / búfer de acetato de 100 mM, pH 5.5), a los grupos de tratamiento se administraron mediante sonda gástrica 200 mg/kg de "A56" o "A91" disueltos en el vehículo (volumen igual de 100 ml / animal). Después de 9 días los controles tenían un volumen promedio de 1530 μ l y se finalizó el ensayo.

30

Medición del volumen de tumor: la longitud (L) y la amplitud (A) se midieron con un pie de rey y el volumen del tumor se calculó según la fórmula $L \times A \times A/2$.

Condiciones de manutención: cada 4 o 5 animales por jaula, alimentación con alimento comercial para ratones (empresa Sniff).

35 Los compuestos "A56" y "A91" tienen un efecto antitumoral convincente.

Antes y después todas las temperaturas se indican en $^{\circ}C$. En los siguientes ejemplos "procesamiento usual" significa: si se requiere, se adiciona agua, si se requiere, se ajusta según la composición del producto final a pH

entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y /o mediante cristalización. Los valores R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

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

5 FAB (bombardeo con átomos rápidos, del inglés Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (ionización por electrospray, del inglés Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

APCI-MS (ionización química a presión atmosférica – espectrometría de masas, del inglés atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

10 Tiempo de retención R_t [min]: la determinación se efectúa con HPLC

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4.6 mm² (Best.No. 1.51450.0001) de Merck

Gradiente: 5.0 min, t = 0 min, A:B = 95:5, t = 4.4 min: A:B = 25:75,

t = 4.5 min a t = 5.0 min: A:B = 0:100

Flujo: 3.00 ml/min

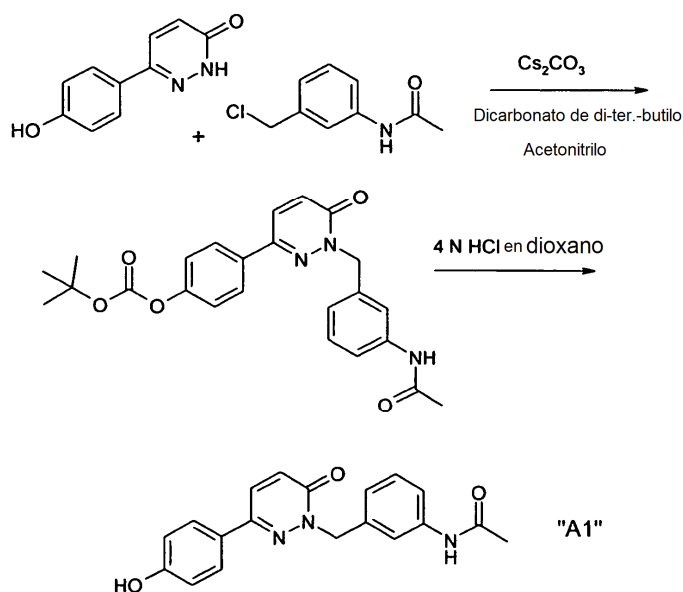
15 Eluyente A: agua + 0,1 % TFA (ácido trifluoroacético),

Eluyente B: Acetonitrilo + 0,08% TFA

Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 1

20 La preparación de N-{3-[3-(4-Hidroxifenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamid("A1") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



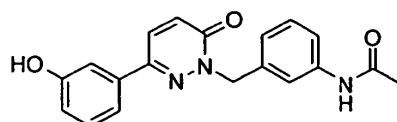
1.1 Una suspensión de 188 mg (1.00 mmol) de 6-(4-hidroxifenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de acetonitrilo se mezcla con 240 mg (1.10 mmol) de dicarbonato de di-ter.-butilo y 358 mg (1.10 mmol) de carbonato de cesio y se revuelve por tres horas a temperatura ambiente. Luego se adicionan 184 mg (1.00 mmol) de N-(3- clorometil-fenil)-acetamida

y la suspensión se revuelve por 3 días a 70°C. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se lava con acetonitrilo. El filtrado se cromatografía mediante HPLC preparativa: N-{3-[3-(4-ter.-butoxicarboniloxifenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida como sólido amarillento, ESI 436.

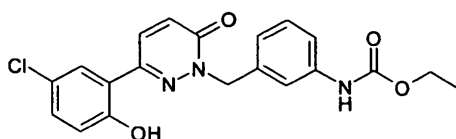
- 5 1.295mg (0.22mmol) de N-{3-[3-(4-ter.-butoxicarboniloxifenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida se disuelven en 3 ml de una solución de ácido clorhídrico de 4 N en dioxano y se deja por 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra con succión y se lava con éter metílico de ter.-butilo y se seca: N-{3-[3-(4-hidroxifenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida ("A1") como sólido cristalino amarillento; ESI 336;

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 2.01 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.525 (bs, 1H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 10 Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

- 10 De manera análoga se obtienen los compuestos



N-{3-[3-(3-Hidroxifenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida ("A2"), ESI 336;

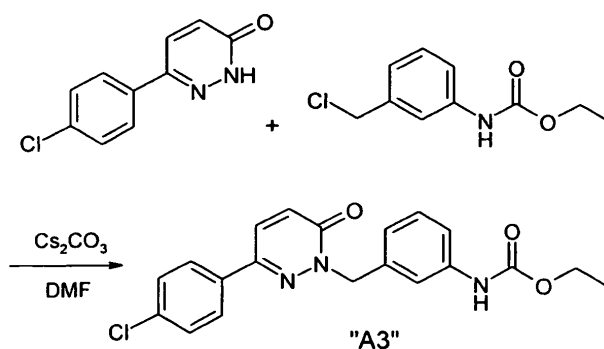


- 15 "A39"; ESI 400;

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.11 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.54 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 10.5 (bs, 1H).

Ejemplo 2

- 20 La preparación de {3-[3-(4- clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo ("A3") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

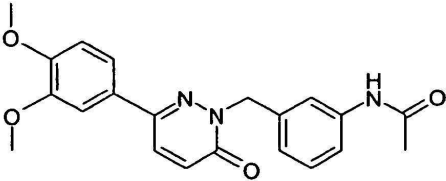
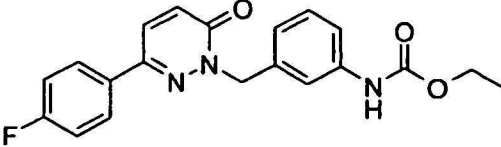
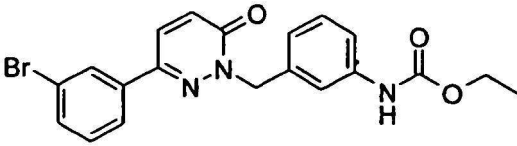
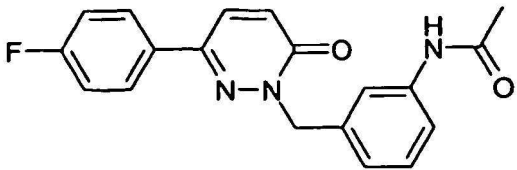
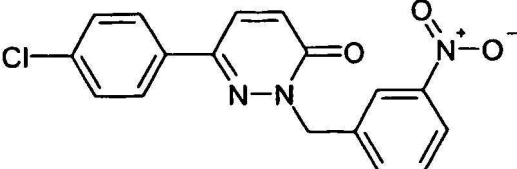


- 25 Una solución de 103 mg (0.50 mmol) de 6-(4- clorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 107 mg (0.50 mmol) de (3-clorometilfenil)-carbamato de etilo [preparado a partir de alcohol 3-aminobencílico mediante reacción con cloroformiato de etilo / piridina en diclorometano y reacción posterior del (3-hidroximetilfenil)-carbamato de etilo obtenido con cloruro de tionilo en diclorometano] en 1 ml de dimetilformamida se mezcla con 179mg (0.55 mmol) de

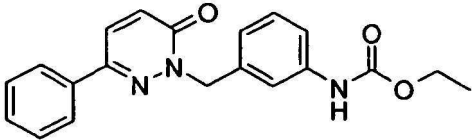
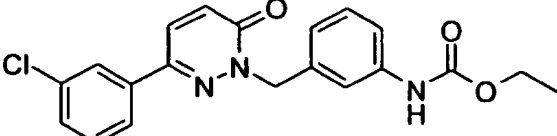
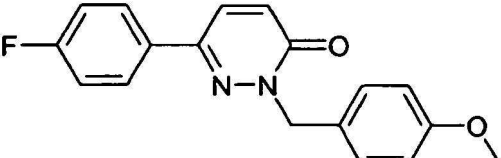
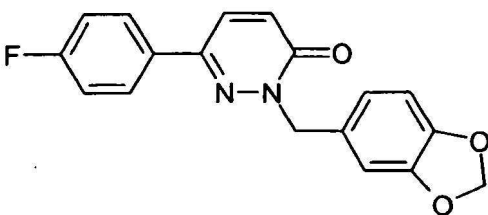
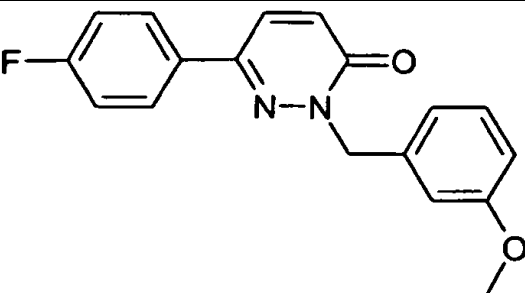
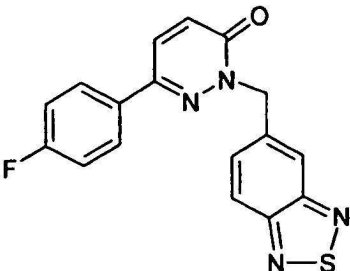
carbonato de cesio se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se seca. El producto crudo se recrystaliza de acetonitrilo: {3-[3-(4- clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de etilo ("A3") como cristales incoloros; ESI 384;

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.10 (q, J = 7.3Hz, 2H), 5.28 (s, 2H) 6,97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d,J = 10 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 10 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H).

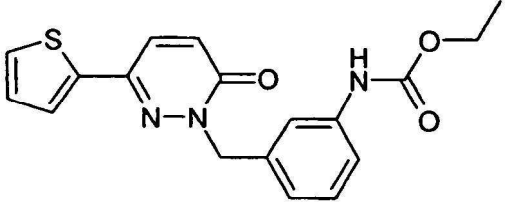
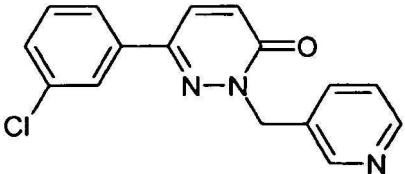
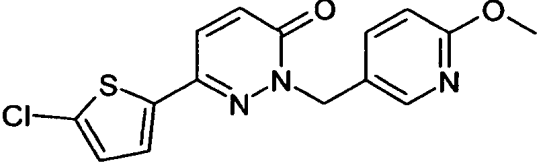
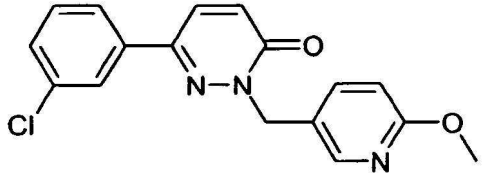
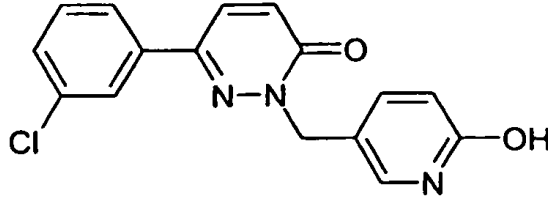
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

No.	Estructura	ESI
"A4"		380
"A5"		368
"A6"		428/430
"A7"		338
"A8"		342

(continuación)

No.	Estructura	ESI
"A9"		350
"A10"		384
"A11"		311
"A12"		325
"A13"		311
"A14"		339

(continuación)

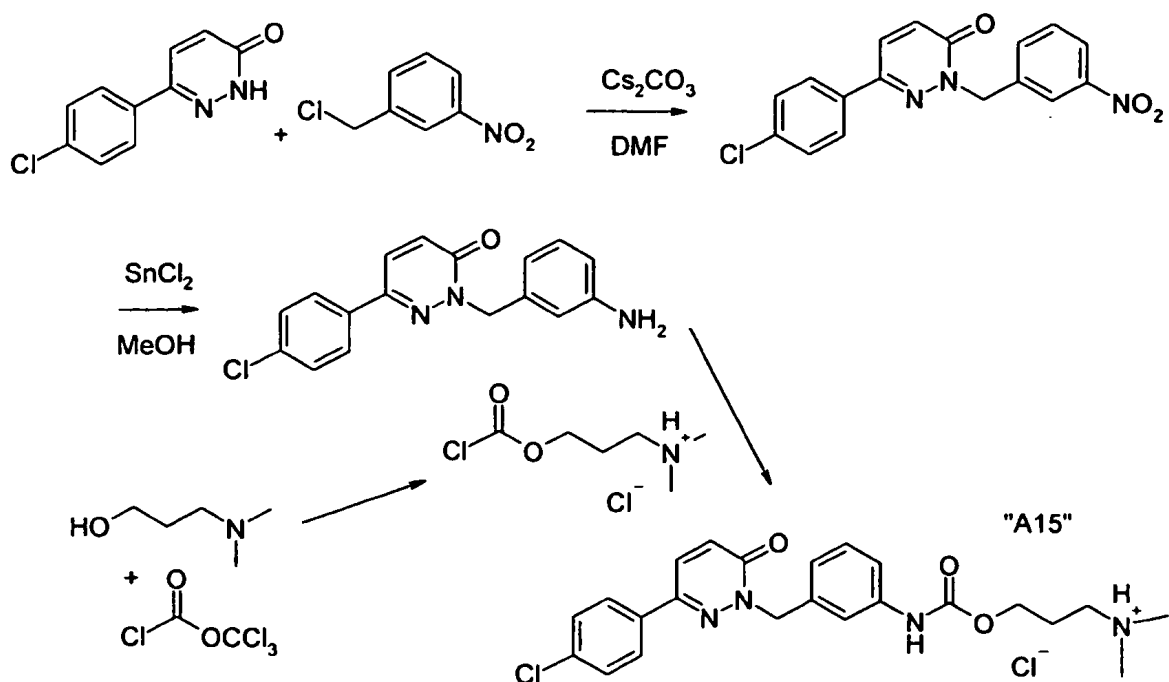
No.	Estructura	ESI
"A19"		356
"A23"		
"A24"		
"A25"		
"A25a"	 Obtenible de "25" por tratamiento con BBr₃	

(continuación)

No.	Estructura	ESI
"A38"		368
"A42"		

Ejemplo 3

- 5 La preparación de {3-[3-(4- clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilaminopropilo ("A15") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



- 10 3.1 Una solución de 900 mg (4.36 mmol) de 6-(4- clorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 747 mg (4.36 mmol) de cloruro de 3-nitrobencilo en 9 ml de DMF se mezcla con 1.56 g (4.79 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión resultante se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas unidas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan: 6-(4- clorofenil)-

2-(3-nitrobencil)-2H-piridazin-3-ona como sólido de color marrón; ESI 342.

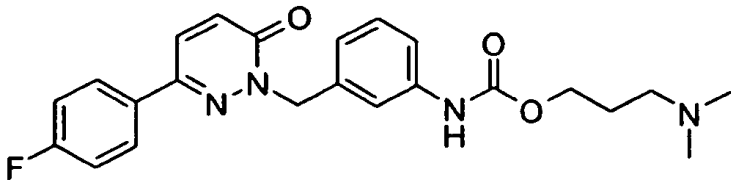
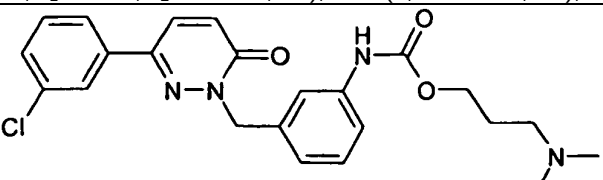
3.2 Una solución de 1.44 g (4.21 mmol) de 6-(4- clorofenil)-2-(3-nitrobenzil)-2H-piridazin-3-ona en 25 ml de metanol se mezcla con 3.00 g (15.7 mmol) de cloruro de estaño (II). La solución se calienta hasta hervir por tres horas y se deja por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se alcaliniza con 18 ml de hidróxido de sodio de 2 N y se filtra usando succión a través de kieselgur. El residuo se hierve con una mezcla de diclorometano / metanol / agua y se filtra. Las fases orgánicas de los filtrados unidos se concentran al vacío y el precipitado resultante se filtra con succión y se seca al vacío: 2-(3-aminobencil)-6-(4-cloro-fenil)-2H-piridazin-3-ona como sólido marrón claro; ESI 312.

3.3 23.0 ml (198 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol se disuelve en una solución de 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se evapora al vacío. El residuo se mezcla con 200 ml de acetonitrilo y a la suspensión resultante, enfriando externamente con hielo y revolviendo, se adicionan a gotas 25.0 ml (198 mmol) de cloroformiato de triclorometilo. La mezcla de reacción se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente y se evapora al vacío. El residuo se recoge en éter dietílico, se filtra con succión y el residuo se seca al vacío: cloroformiato de (3-dimetilamino)-propilo; hidroccloruro como sólido incoloro.

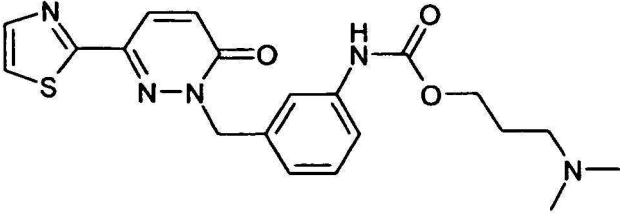
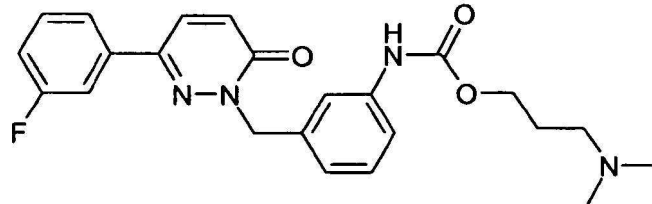
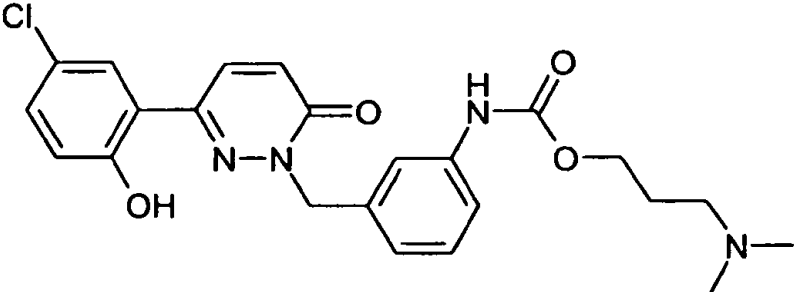
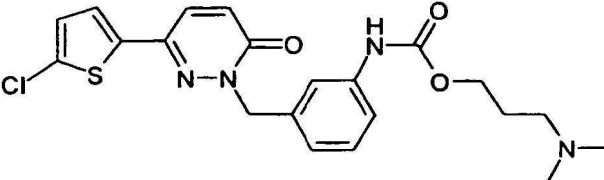
3.4 A una solución de 312 mg (1.00 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(4-cloro-fenil)-2H-piridazin-3-ona en 10 ml de diclorometano se adicionan 0.24 ml (3.0 mmol) de piridina y 303 mg (1.50 mmol) de clorohidrato de cloroformiato de (3-dimetilamino)-propilo y se revuelve por una hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se lava 2 veces con solución saturada de hidrocbonato de sodio y 2 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se evaporan y el residuo se disuelve en 20 ml de una solución de ácido clorhídrico de 0.1 N en 2-propanol y se evapora al vacío: clorhidrato de {3-[3-(4- clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilamino-propilo ("A15") como sólido amarillento; ESI 441;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 2.02 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 3.12 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.73 (bs, 1H), 10.22 (bs, 1H).

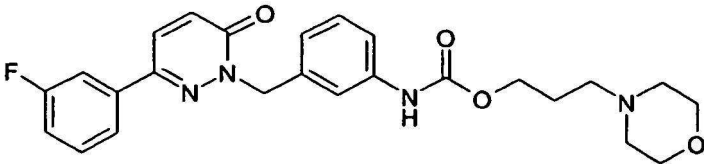
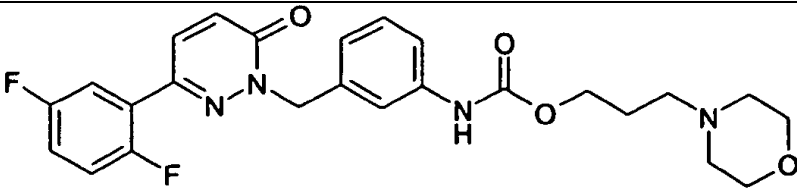
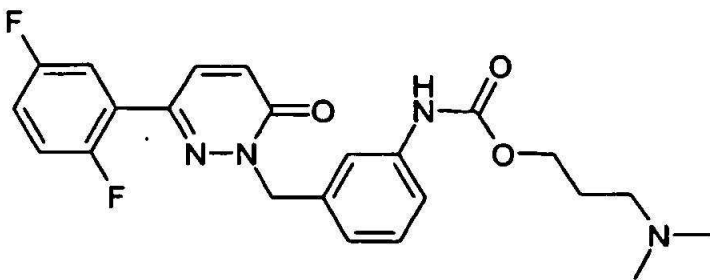
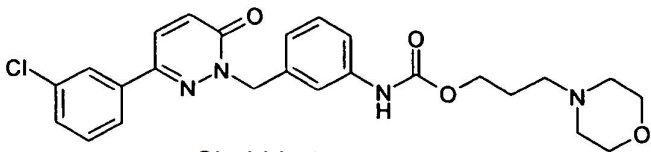
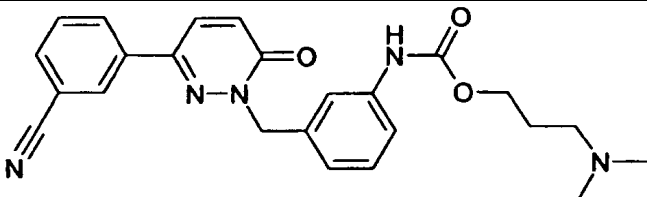
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

No.	Estructura	ESI
"A16"	 Clorhidrato	425
	¹ H-NMR (d ₆ -DMSC): δ = 2.02 (m, 2H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 3.10 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.95 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 6.6 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 10 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.15 (bs, 1H)	
"A17"	 Clorhidrato	441

(continuación)

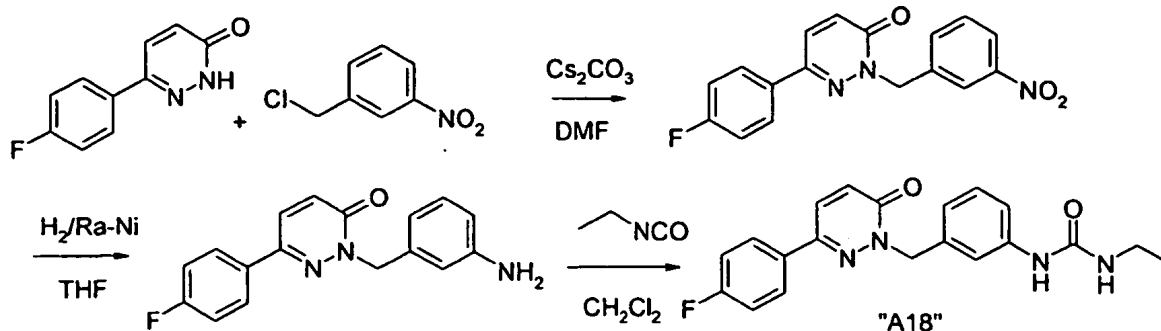
No.	Estructura	ESI
"A26"		
"A27"		
"A28"		425
"A29"		
"A30"		

(continuación)

No.	Estructura	ESI
"A34"		467
"A36"		485
"A37"		443
"A40"	 Clorhidrato	483
	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ = 2.07 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.17 (m, 2H) 3.42 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.95 (d, J = 13 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.96 (bs, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.62 (bs, 1H).	
"A41"		

Ejemplo 4

La preparación de 1-Etil-3-{3-[3-(4-fluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-urea ("A18") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



- 5 4.1 De manera análoga al ejemplo 3 se obtiene 6-(4-fluorofenil)-2-(3-nitrobencil)-2H-piridazin-3-ona como sólido ligeramente marrón; ESI 326.

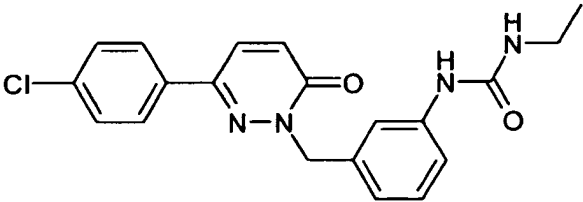
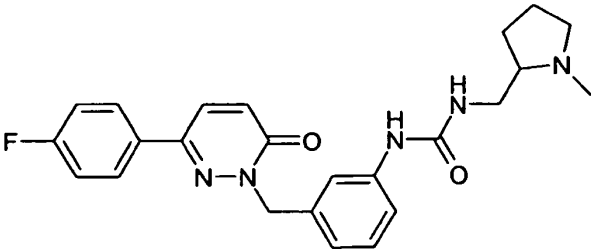
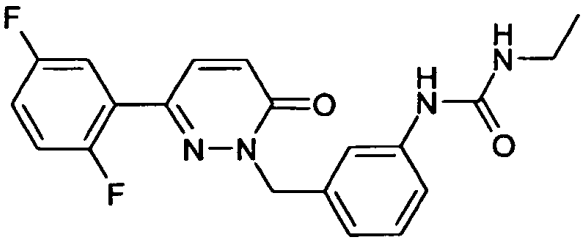
- 10 4.2 Una solución de 2.48 g (7.62 mmol) de 6-(4-fluorofenil)-2-(3-nitrobencil)-2H-piridazin-3-ona en 25 ml de THF se mezcla con 1.2 g de níquel Raney y se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora. El residuo sólido se revuelve con éter de petróleo, se filtra con succión, se lava con éter de petróleo y se seca al vacío: 2-(3-aminobencil)-6-(4-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona como sólido incoloro; ESI 296.

- 15 4.3 A una solución de 148 mg (0.50 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(4-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 1 ml de diclorometano se adicionan 42.6 mg (0.60 mmol) de isocianato de etilo y la mezcla de reacción se revuelve por 42 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra con succión, se lava con éter metílico de ter-butilo y se seca al vacío: 1-etil-3-{3-[3-(4-fluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-urea ("A18") como agujitas incoloras enredadas; ESI 367; $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.08 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.95 (dd, J_1 = 9 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

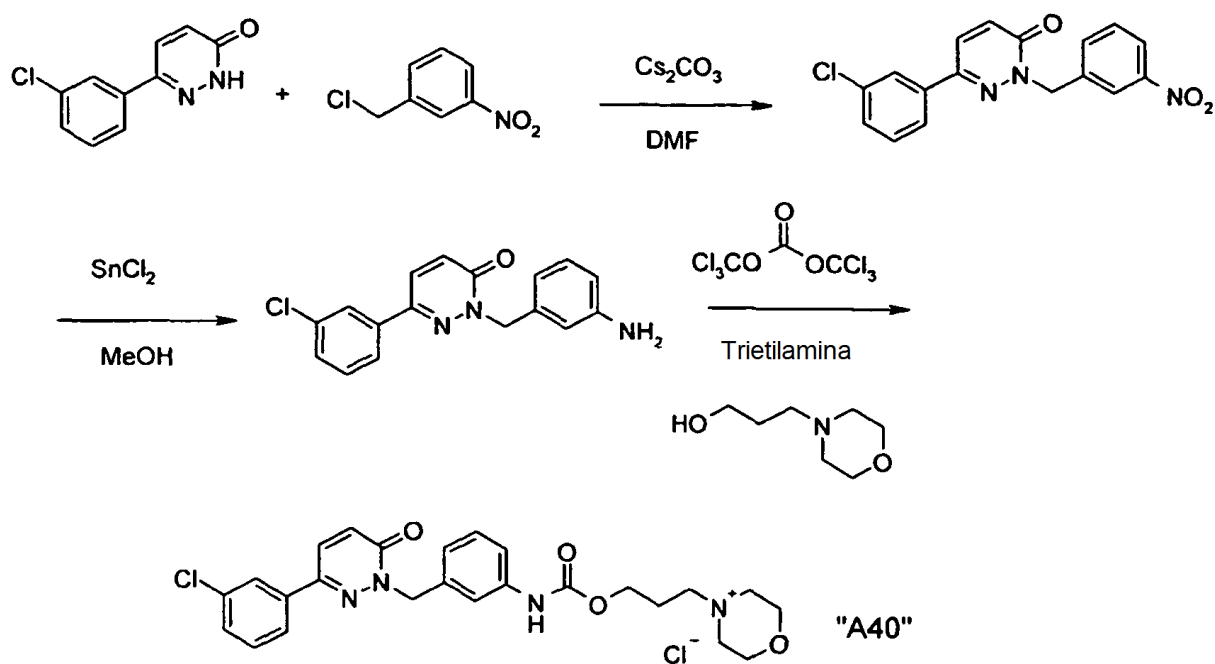
No.	Estructura	ESI
"A20"		383
"A31"		

(continuación)

No.	Estructura	ESI
"A32"		383
"A33"		
"A35"		385

Ejemplo 5

- 5 Una preparación alternativa de "A40" se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



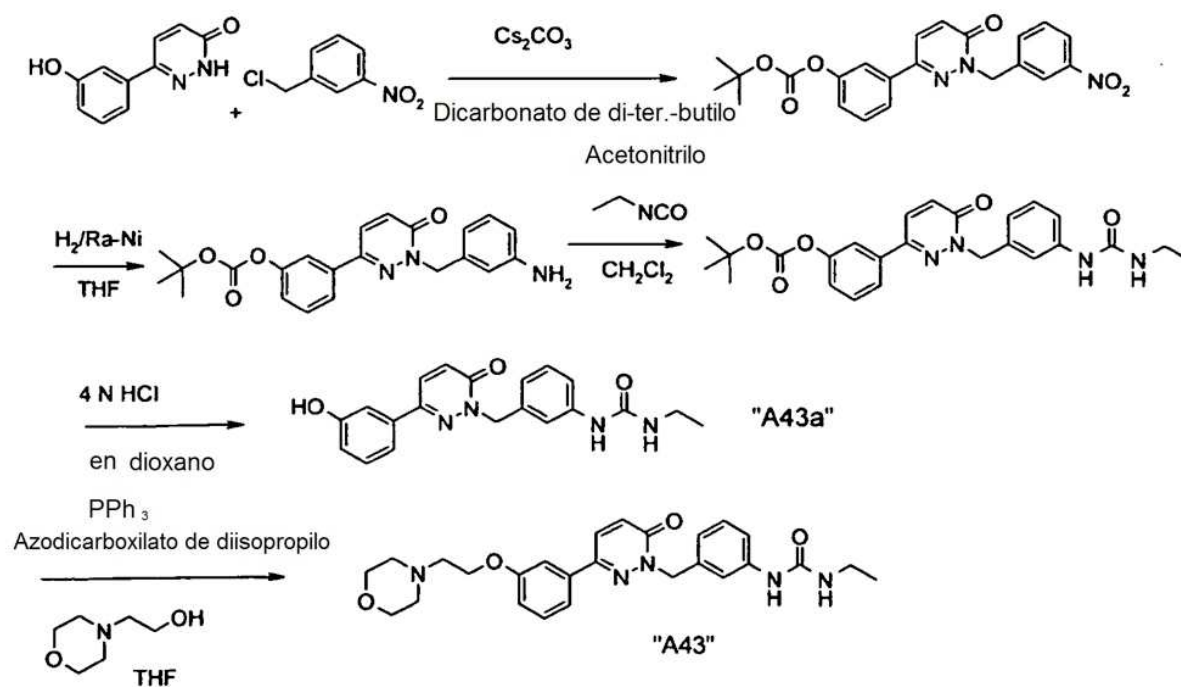
Hasta la última etapa de reacción las reacciones se efectúan de manera análoga al ejemplo 3.

Etapas final:

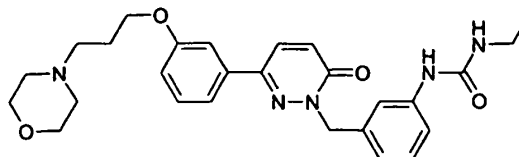
Una suspensión de 156 mg (0.50 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3-clorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de diclorometano se mezcla con 95.4 mg (0.20 mmol) de bis(triclorometil)-carbonato. Luego, enfriando con hielo se adicionan a gotas 102 mg (1.00 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se revuelve por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se adicionan 87.1 mg (0.6 mmol) de 3-morfolin-4-il-propan-1-ol y se revuelve por 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas unidas se secan sobre sulfato de sodio, se evaporan y se secan al vacío. El residuo se disuelve en 5 ml de una solución de ácido clorhídrico de 0.1 N en 2-propanol y la solución se adiciona a gotas a 50 ml de éter metílico de ter.-butilo. El precipitado resultante se filtra, se lava con éter metílico de ter.-butilo y se seca: clorhidrato de {3-[3-(3-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo ("A40") como un sólido amarillo ocre.

Ejemplo 6

La preparación de 1-etil-3-{3-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}fenil-urea ("A43"), ESI 478, y de 1-etil-3-{3-[3-(3-hidroxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-urea ("A43a"), ESI 365, se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

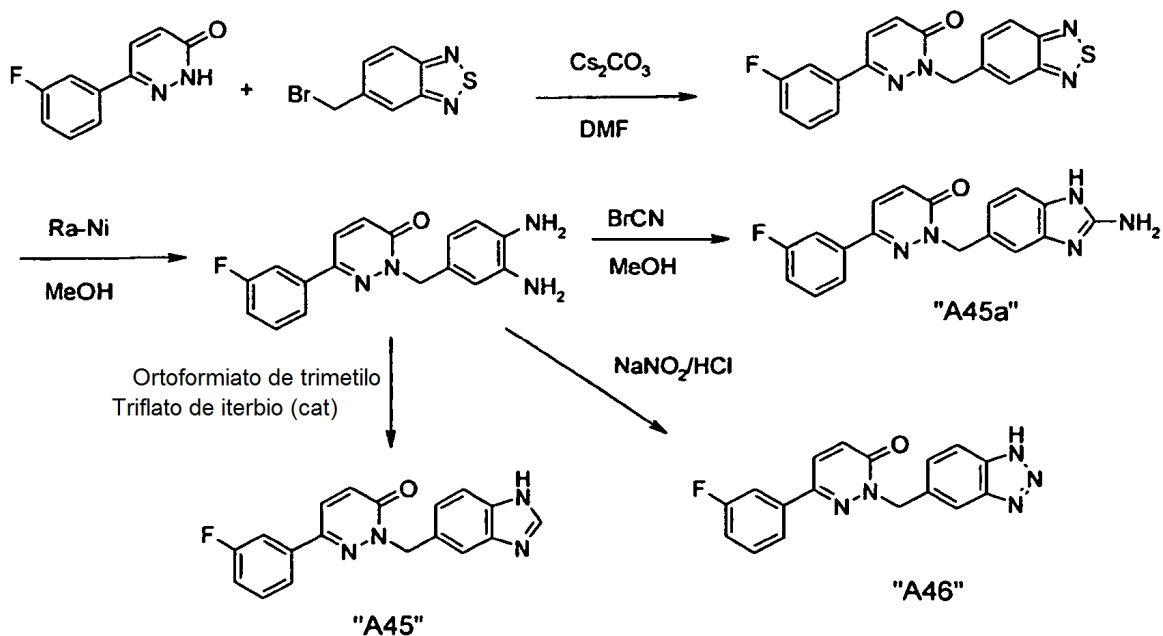


De manera análoga se efectúa la preparación de "A44"

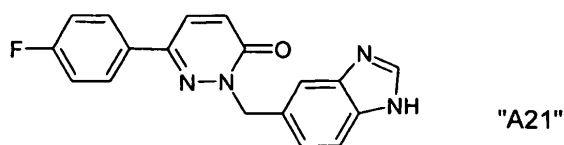


Ejemplo 7

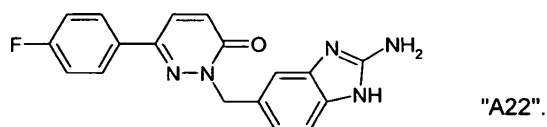
La preparación de 2-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A45"), ESI 321, bromhidrato de 2-(2-amino-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A45a"), ESI 336, y 2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A46") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



5 De manera análoga también se efectúa la preparación de "A21"

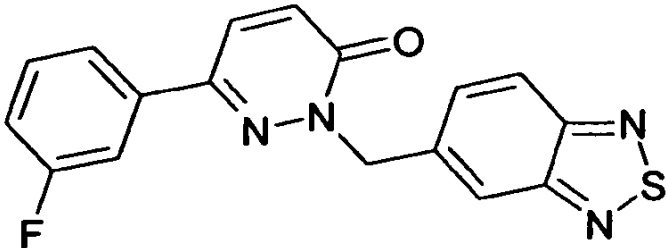
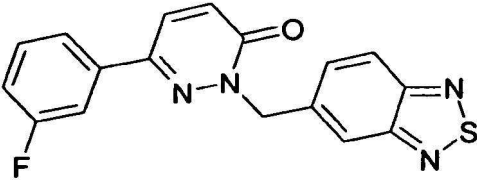
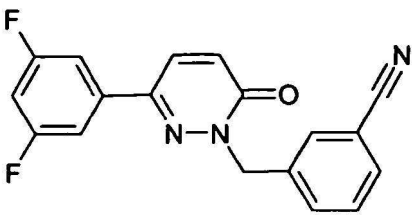
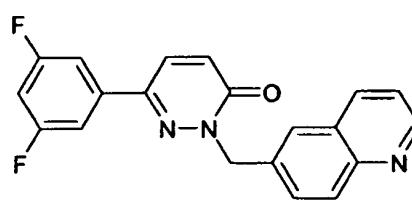
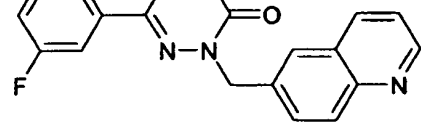
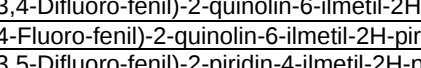
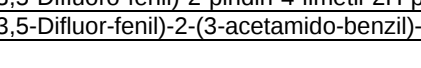
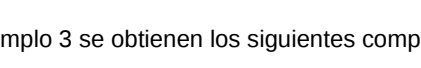


y de "A22"



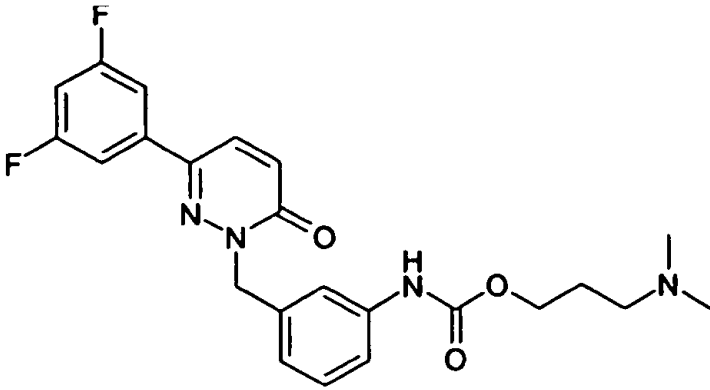
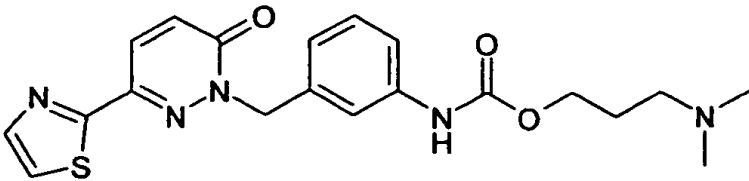
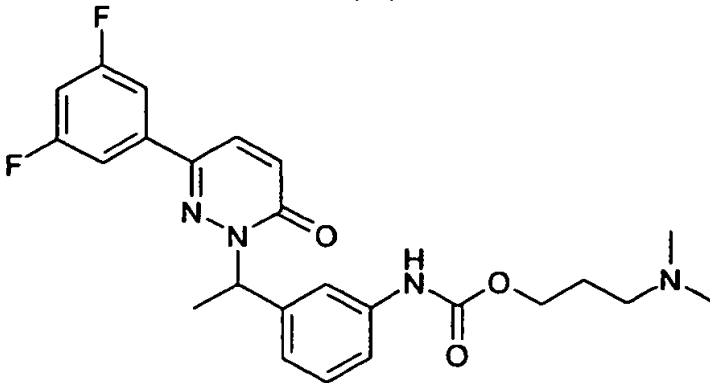
Ejemplo 8

10 De manera análoga Ejemplo 2 se obtiene los siguientes compuestos

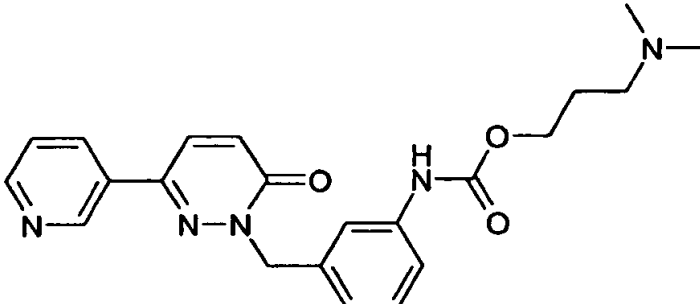
No.	Nombre / estructura	ESI
"A47"	2-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona 	339
"A48"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-piridin-3-ilmetil-2H-piridazin-3-ona 	300
"A49"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-(3-ciano-benzil)-2H-piridazin-3-ona 	324
"A50"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-(3-metoxycarbonil-benzil)-2H-piridazin-3-ona 	357
"A51"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-chinolin-6-ilmetil-2H-piridazin-3-on 	350
"A52"	6-(3,4-Difluoro-fenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2H-piridazin-3-ona 	350
"A53"	6-(4-Fluoro-fenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2H-piridazin-3-ona 	332
"A54"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-piridin-4-ilmetil-2H-piridazin-3-ona 	300
"A55"	6-(3,5-Difluor-fenil)-2-(3-acetamido-benzil)-2H-piridazin-3-ona 	356

Ejemplo 9

De manera análoga al ejemplo 3 se obtienen los siguientes compuestos

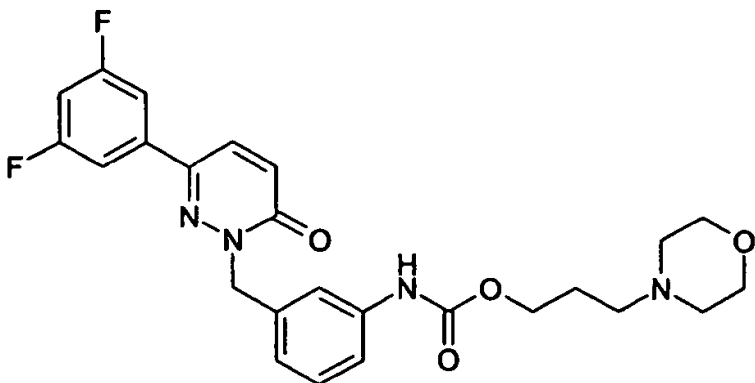
No.	Nombre / Estructura	ESI
"A56"	{-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato	443
		
	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] 2.04 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 3.12 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.66 (m, 2H) 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.42 (bs, 1H)	
"A57"	[3-(6-Oxo-3-tiazol-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato	414
		
"A58"	(3-{1-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-etil}-fenil)-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato	457
		
"A59"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato	443
"A60"	{3-[3-(3,4,5-Trifluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato	461
"A61"	{3-[3-(3-Cianp-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato	432
"A62"	{3-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato	443

(continuación)

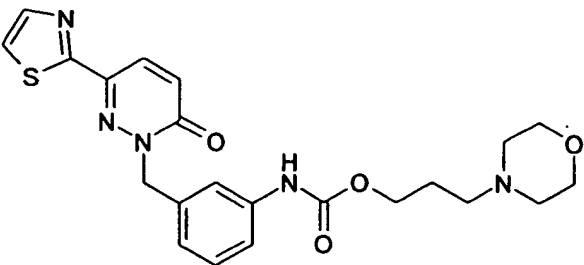
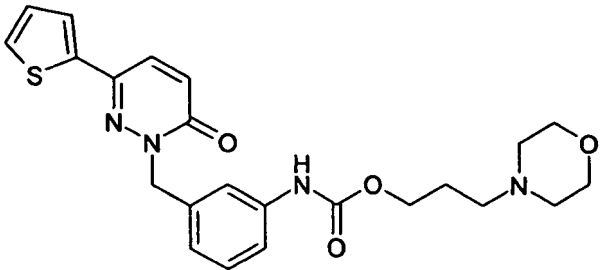
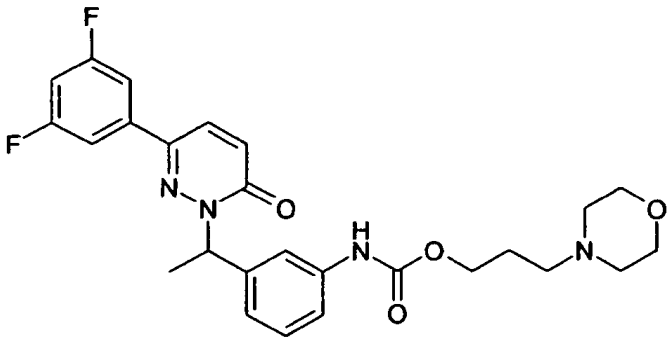
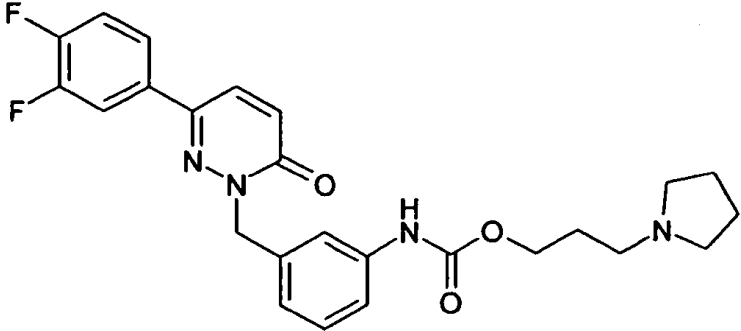
No.	Nombre / Estructura	ESI
"A63"	{3-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, Clorohidrato	443
"A64"	{3-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato	475
"A65"	[3-(6-Oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, formiato 	408
"A66"	{3-[3-(4-Ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato	432

Ejemplo 10

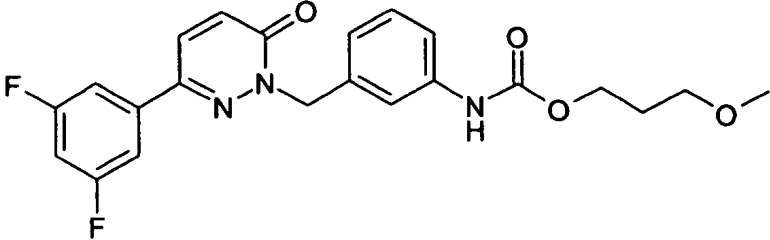
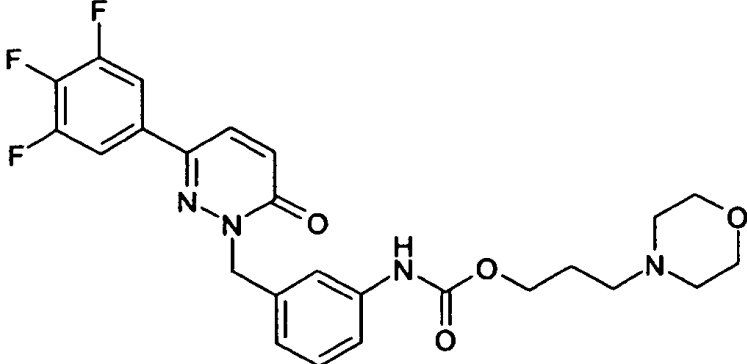
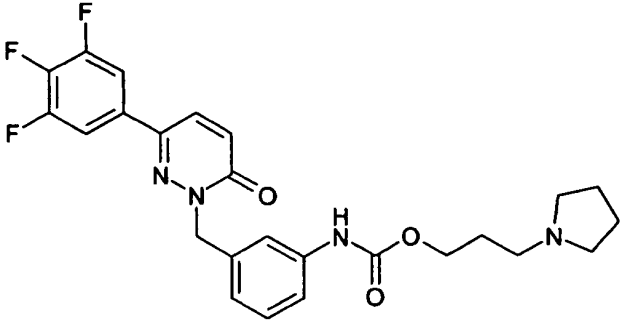
5 De manera análoga Ejemplo 5 se obtienen los siguientes compuestos

No.	Nombre /Estructura	ESI
"A67"	{3-[3-(3,5-Difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-3-morfolin-4-il-propilo, clorohidrato 	485
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] 2.08 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H) 5.29 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.67 (m, 2H) 8.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.7 (bs, 1H)		
"A68"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-3-morfolin-4-il-propilo, clorohidrato	485
"A69"	{3-[3-(4-Fluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, clorohidrato	467

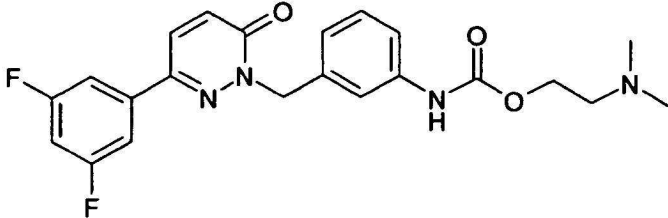
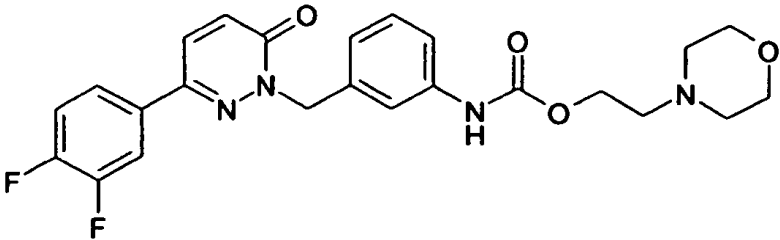
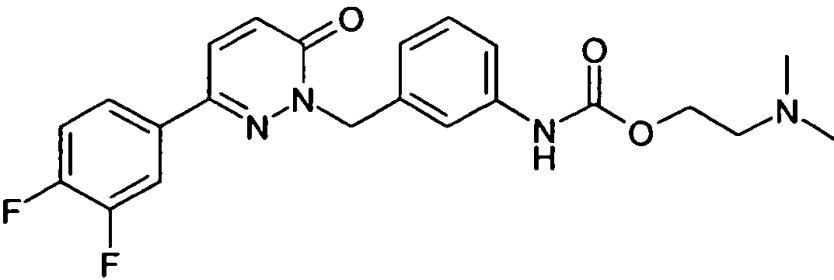
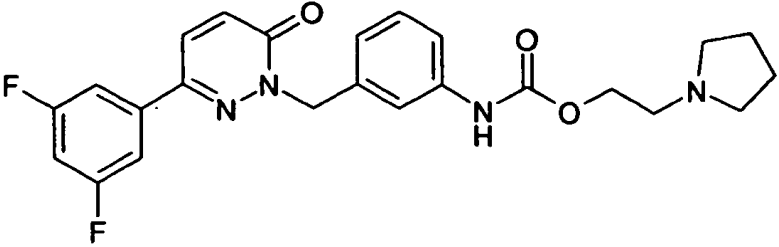
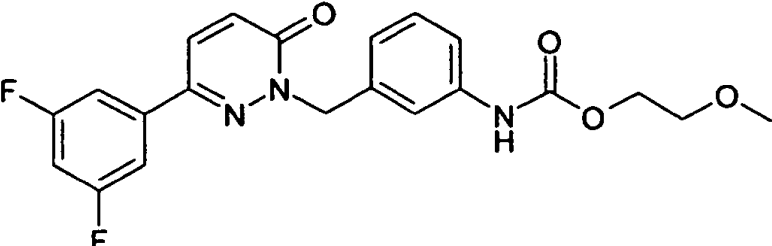
(continuación)

No.	Nombre /Estructura	ESI
"A70"	[3-(6-Oxo-3-tiazol-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, clorohidrato 	456
"A71"	[3-(6-Oxo-3-tiofen-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, clorohidrato 	455
"A72"	(3-{1-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-etil}-fenil)-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, clorohidrato 	499
"A73"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-pirrolidin-1-il-propilo, clorohidrato 	469
"A73a"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-pirrolidin-1-il-etilo, clorohidrato	455
"A74"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-pirrolidin-1-il-propilo, clorohidrato	469

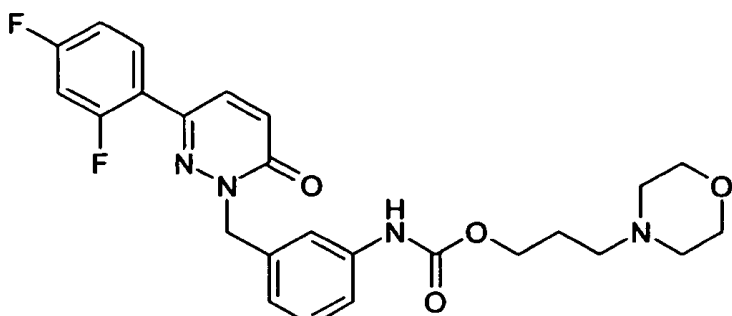
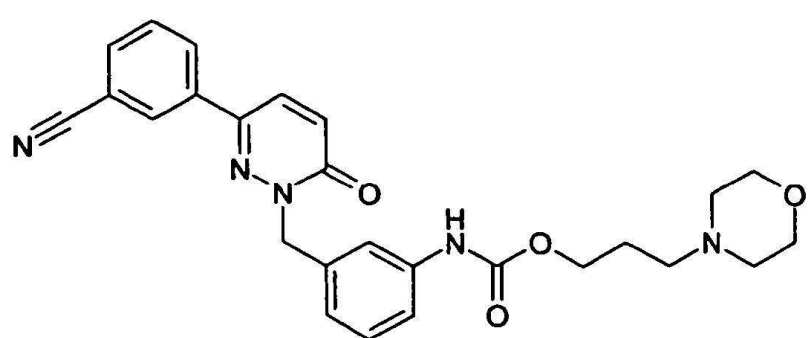
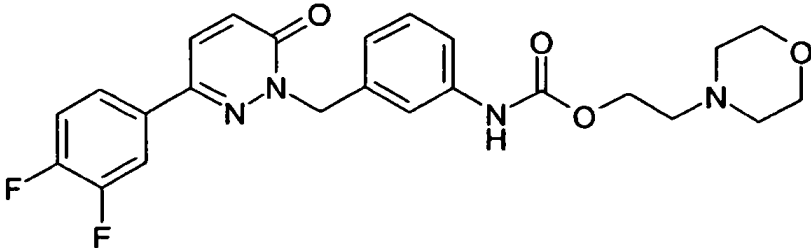
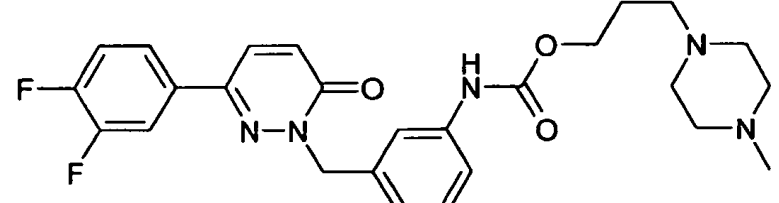
(continuación)

No.	Nombre /Estructura	ESI
"A75"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metoxi-propilo 	430
"A76"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metoxi-propilo	430
"A77"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-morfolin-4-il-etilo, Clorohidrato	471
"A78"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, Clorohidrato 	503
"A79"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-pirrolidin-1-il-propilo, Clorohidrato	487
		
"A80"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-dimetilamino-etilo, Clorohidrato	429

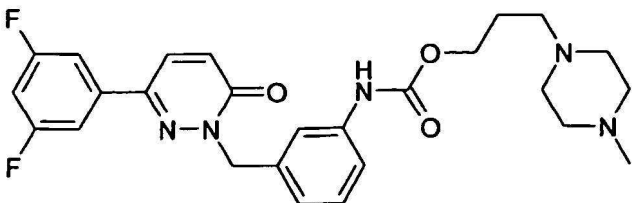
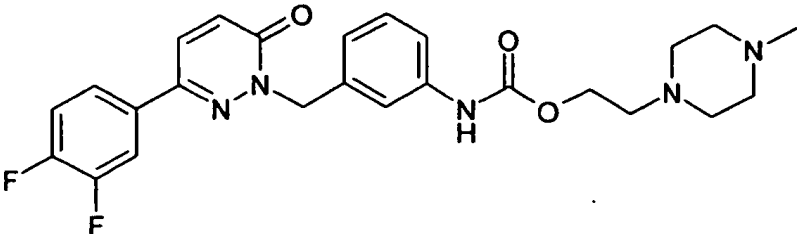
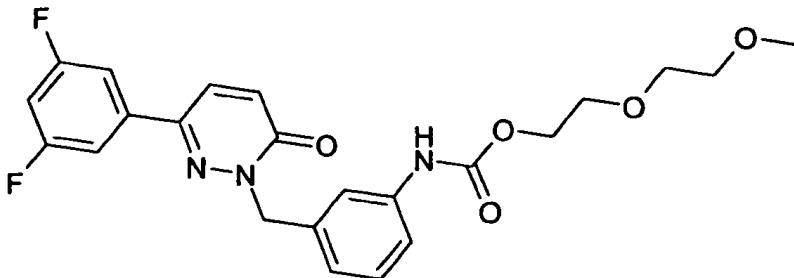
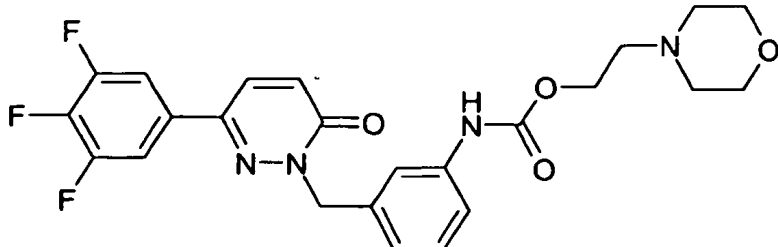
(continuación)

No.	Nombre /Estructura	ESI
		
"A81"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-morfolin-4-il-etilo, formiato 	471
"A82"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-dimetilamino-etilo, Clorohidrato 	429
"A83"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-pirrolidin-1-il-etilo, Clorohidrato 	455
"A84"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-metoxi-etilo 	416

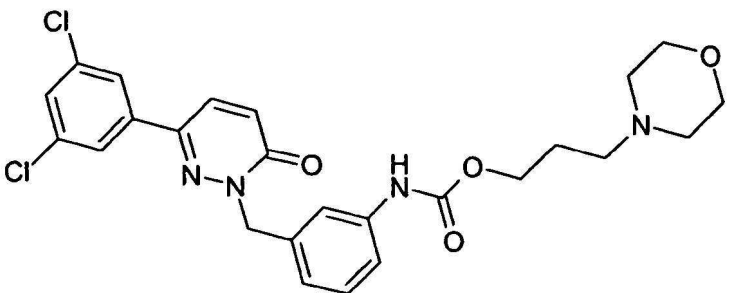
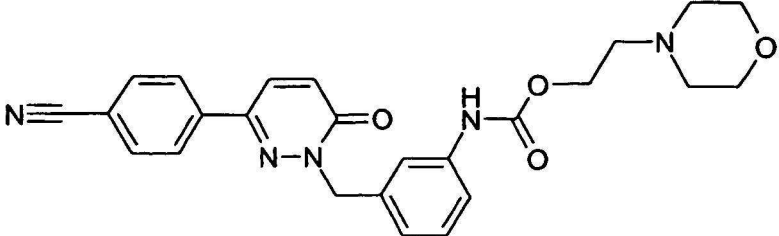
(continuación)

No.	Nombre /Estructura	ESI
"A85"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-metoxi-etilo	416
"A86"	{3-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, Clorohidrato 	485
"A87"	{3-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, Clorohidrato	485
"A88"	{3-[3-(3-Cian-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, Clorohidrato 	474
"A89"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-morfolin-4-il-etilo, Clorohidrato 	471
"A90"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, Diclorohidrato 	498

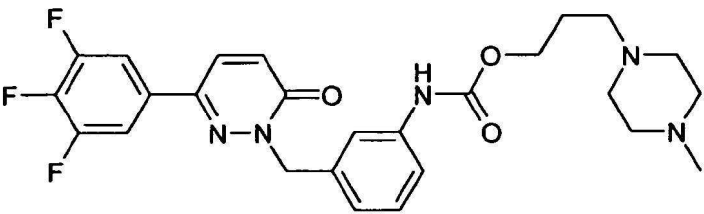
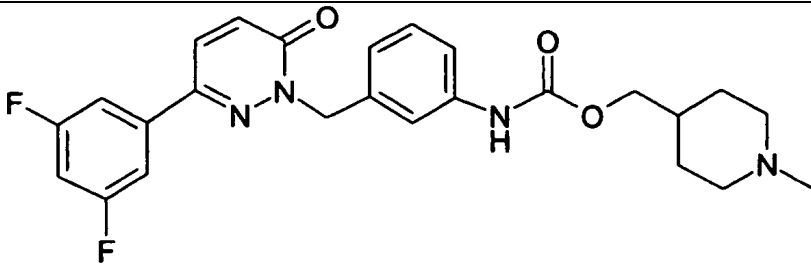
(continuación)

No.	Nombre /Estructura	ESI
"A91"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, Diclorohidrato, Clorohidrato	498
		
	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] 2.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.14-3.81 (m, 10H), 4.15 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 9.75 (s, 1H), 12.0 (bs, 2H)	
"A92"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, Diclorohidrato	484
		
"A93"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, Diclorohidrato	484
"A94"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-(2-metoxi-etoxi)-etilo	460
		
"A95"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-2-morfolin-4-il-etilo, Clorohidrato	489
		

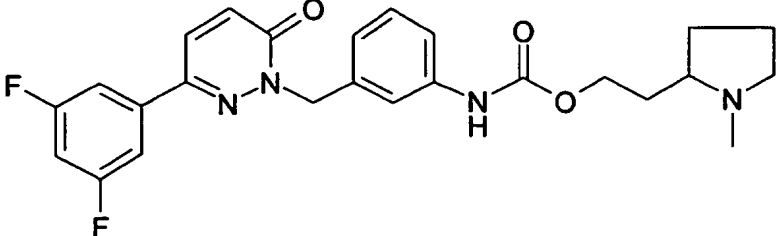
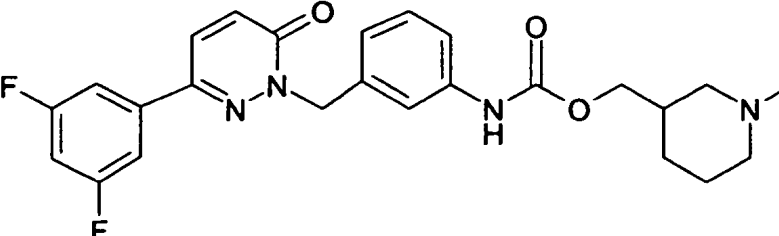
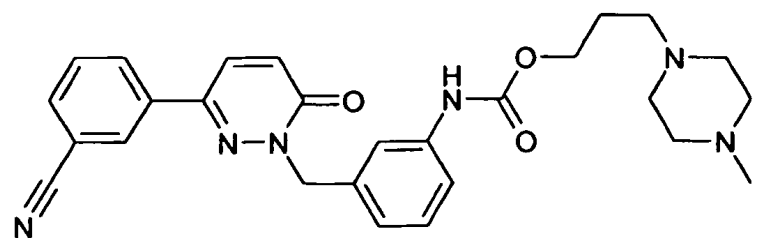
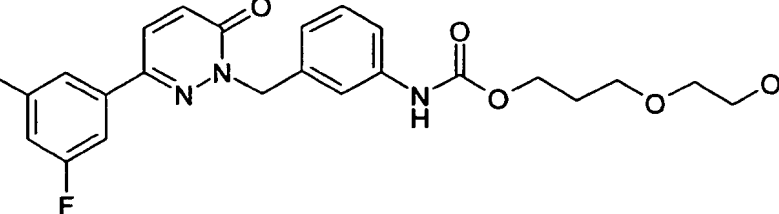
(continuación)

No.	Nombre /Estructura	ESI
"A96"	{3-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, Clorohidrato	517
		
"A97"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-(2-metoxi-etoxi)-etilo	460
"A98"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 1-metil-piperidin-4-ilo, Clorohidrato	455
"A99"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 1-metil-piperidin-4-ilo, Clorohidrato	455
"A100"	{3-[3-(4-Ciano-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-morfolin-4-il-etilo, Clorohidrato	460
		

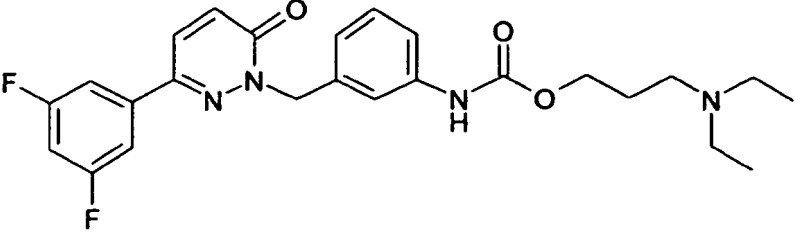
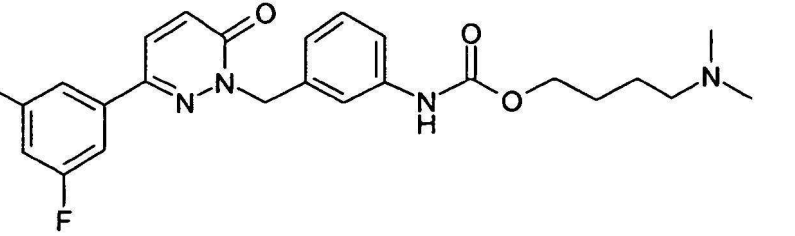
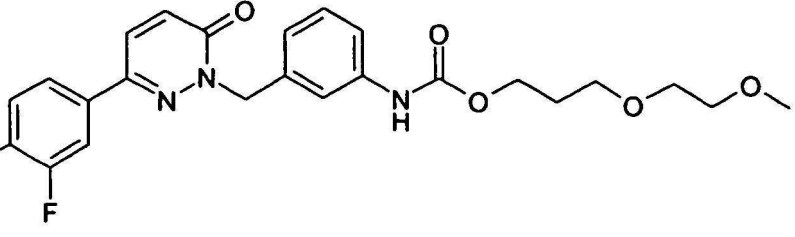
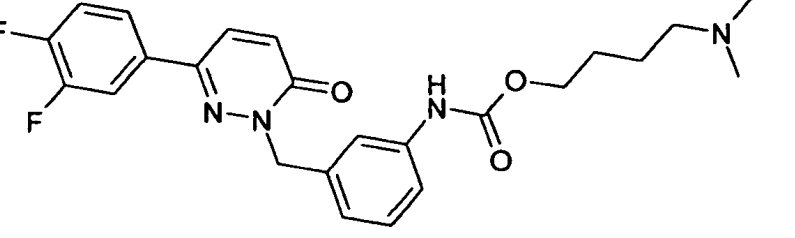
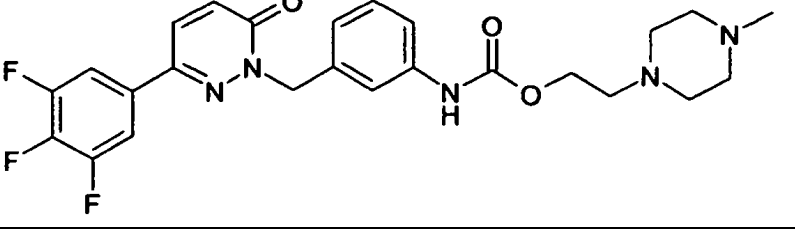
(continuación)

No.	Nombre /Estructura	ESI
"A101"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, diclorohidrato, clorohidrato	516
		
"A102"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-dimetilamino-butilo	457
"A103"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilo, diclorohidrato	512
"A104"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 1-metil-piperidin-4-ilmetilo, clorohidrato	469
		

(continuación)

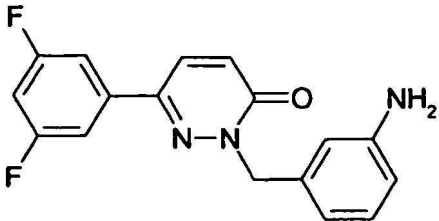
No.	Nombre /Estructura	ESI
"A105"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, clorohidrato 	469
"A106"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 1-metil-piperidin-3-ilmetilo, clorohidrato 	469
"A107"	{3-[3-(3-Cian-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, diclorohidrato 	487
¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] 2.08 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.08-3.89 (m, 10H), 4.15 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H) 9.72 (s, 1H), 11.7 (bs, 2H)		
"A108"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(2-metoxi-etoxi)-propilo 	474

(continuación)

No.	Nombre /Estructura	ESI
"A109"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dietilamino-propilo, clorohidrato 	471
"A110"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-dimetilamino-butilo, clorohidrato 	457
"A111"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(2-metoxi-etoxi)-propilo 	474
"A112"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-dimetilamino-butilo, clorohidrato 	457
"A113"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, diclorohidrato 	502

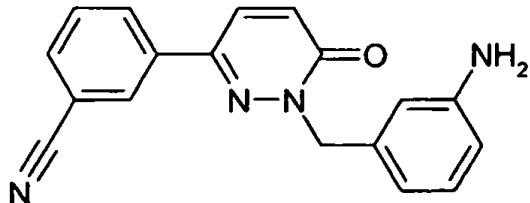
Ejemplo 11

Mediante alquilación e hidrogenación se obtienen de manera análoga al ejemplo 4 los siguientes compuestos

No.	Nombre / Estructura	ESI
"A114"	2-(3-Amino-bencil)-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona	314
		
"A115"	2-(3-Amino-bencil)-6-(3,4-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona	314
"A116"	2-(3-Amino-bencil)-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona	332
"A117"	2-(3-Amino-bencil)-6-(4-fluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona	296

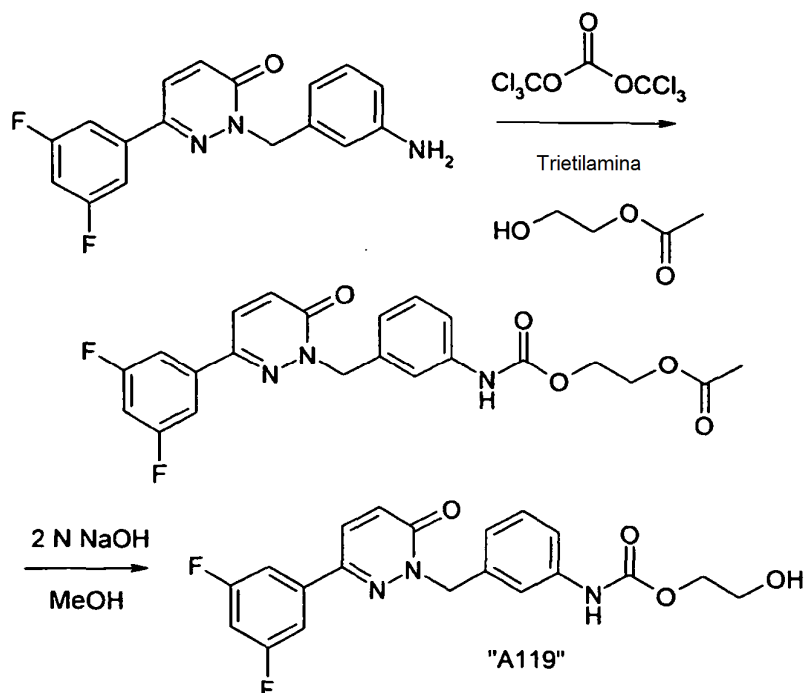
Ejemplo 12

- 5 Mediante alquilación y posterior reducción con SnCl_2 se obtiene de manera análoga al ejemplo 3 el compuesto

No.	Nombre / Estructura	ESI
"A118"	3-[1-(3-Amino-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo	303
		

Ejemplo 13

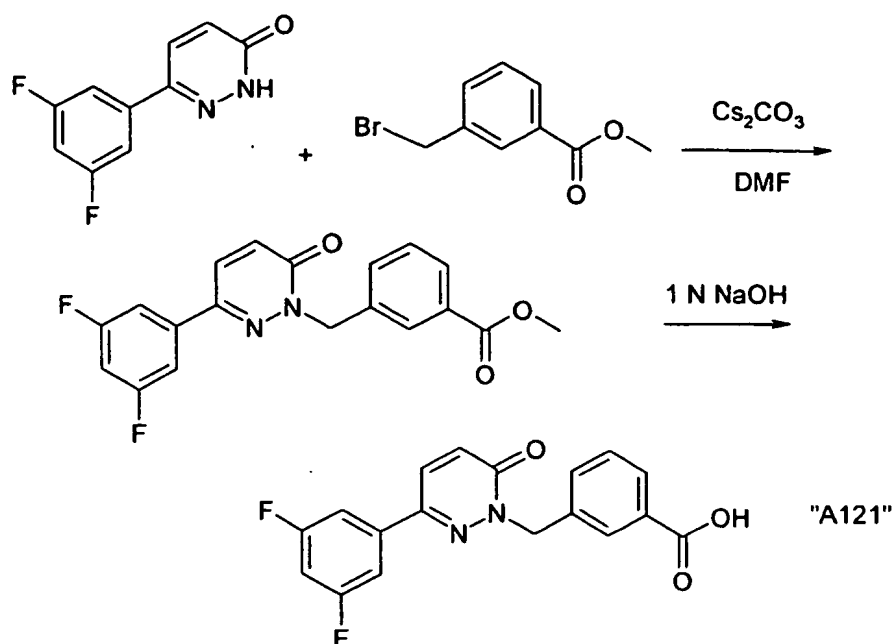
La preparación de {3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-hidroxi-etilo ("A119"), ESI 402, se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



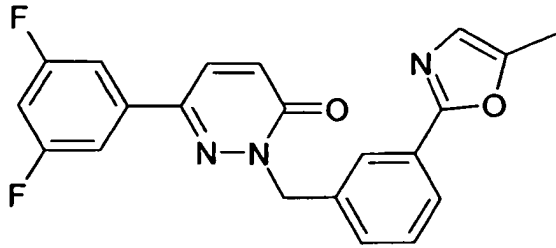
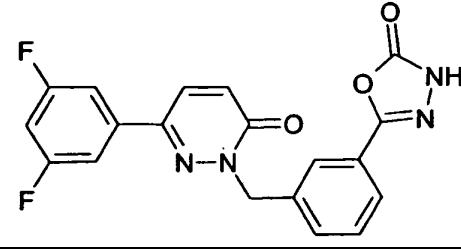
De manera análoga se obtiene {3-[3-(3,4-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-hidroxietilo ("A120"), ESI 402.

Ejemplo 14

- 5 La preparación de ácido 3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico ("A121"), ESI 343, se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

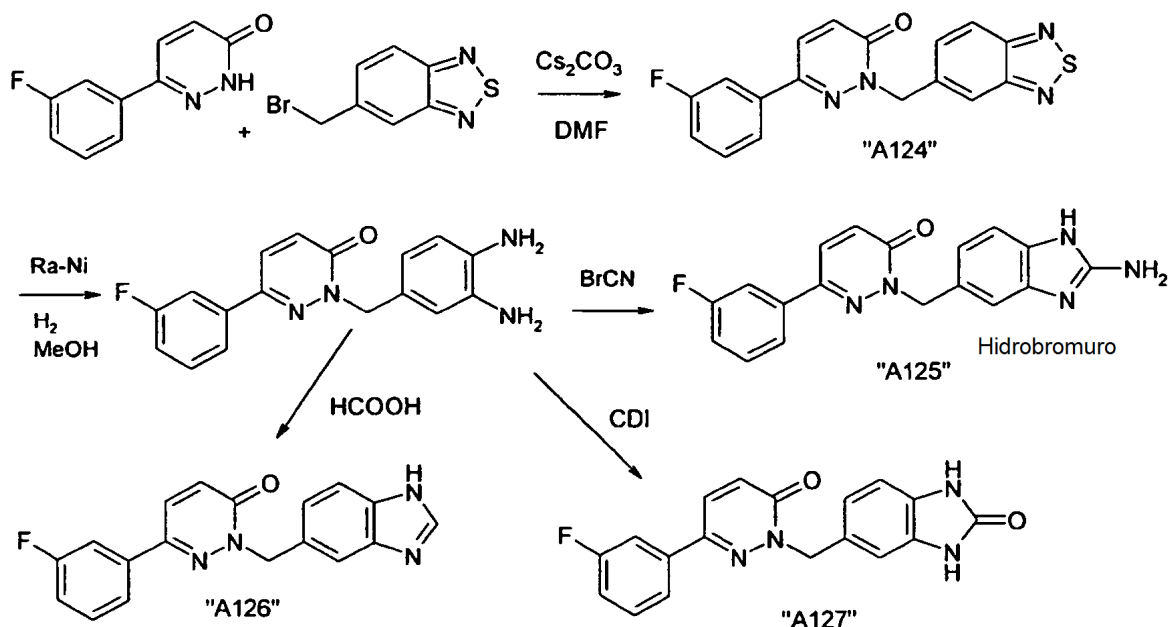


De manera análoga se obtienen los compuestos

No.	Nombre /Estructura	ESI
"A122"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-[3-(5-metil-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona 	
"A123"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-on 	

Ejemplo 15

La preparación de los compuestos 2-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A124"), 2-(2-amino-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A125"), 2-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A126") y 5-[3-(3-fluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona ("A127") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



15.1 Una solución de 872mg (4.58mmol) de 6-(3-fluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 1.05g (4.58mmol) de 5-(bromometil)-2,1,3-benzotiadiazol en 9 ml de DMF se mezcla con 1.64 g (5.04 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión resultante se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca: 2-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A124") como cristales incoloros; ESI 339.

15.2 Una solución de 1.30 g (3.84 mmol) de 2-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 100 ml de metanol se mezcla con 2.0 g de níquel Raney y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno de 2 bar por 17 horas a 45°C. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora: 2-(3,4-diaminobencil)-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona como sólido marrón; ESI 311.

5 15.3 Una solución de 155 mg (0.50 mmol) de 2-(3,4-diaminobencil)-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 1 ml de ácido fórmico se calienta por 1 h a 80°C. La solución de reacción se diluye con diclorometano y se lava tres veces con NaOH de 2 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 2-(1H-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A126") como espuma incolora; ESI 321.

10 15.4 Una solución de 155 mg (0.50 mmol) de 2-(3,4-diaminobencil)-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 1 ml de metanol se mezcla con 63.6 mg (0.60 mmol) de bromocianuro y se revuelve por 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora. El residuo sólido se digiere con éter metílico de ter.-butilo, se filtra y el residuo se seca al vacío: bromhidrato de 2-(2-amino-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A125") como sólido amarillo ocre; ESI 336.

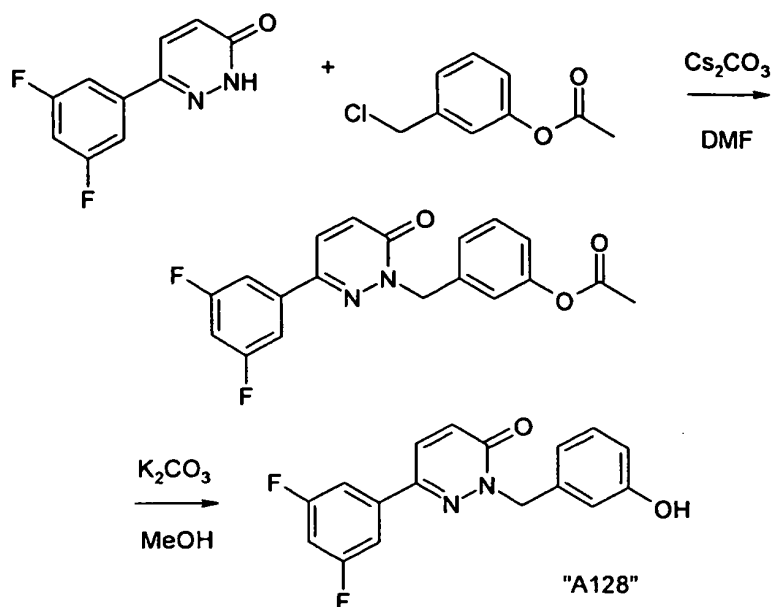
15 15.5 Una solución de 155 mg (0.50 mmol) de 2-(3,4-diaminobencil)-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 1 ml de THF se mezcla con 89.2 mg (0.505 mmol) de 1,1'-carbonyldiimidazol y se revuelve por 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua. El precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se seca al vacío: 5-[3-(3-fluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona ("A127") como sólido marrón claro; ESI 337;

20 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] 5.25 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.30 (dt, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.57 (s, 1H) ppm.

[0174] De manera análoga a la preparación de los compuestos "A125" y "A126" se obtienen los siguientes compuestos bromhidrato de 2-(2-amino-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A125a"), ESI 354 y 2-(1H-bencimidazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A126a"), ESI 339.

Ejemplo 16

25 La preparación de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(3-hidroxi-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A128") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:

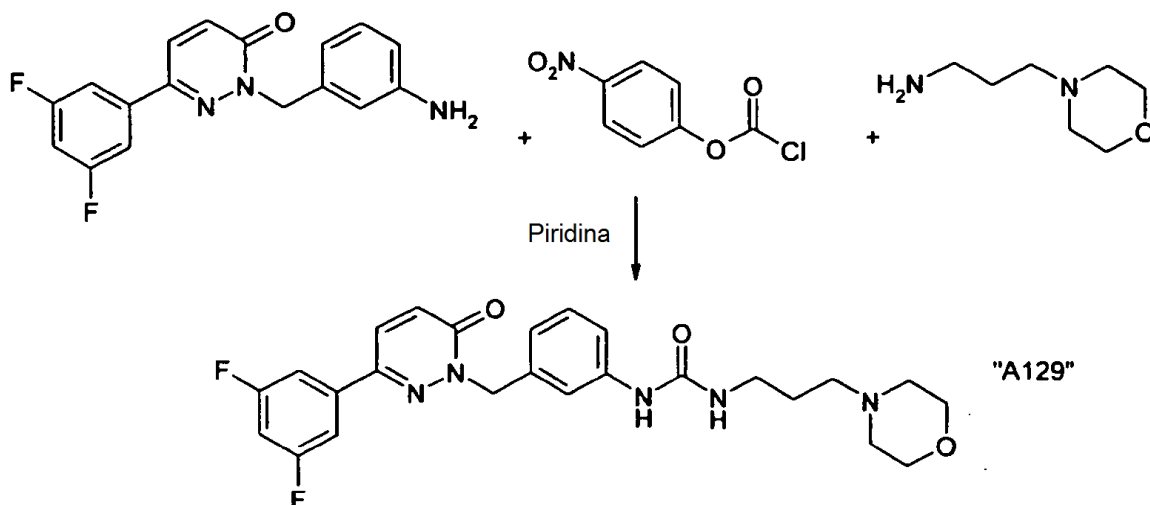


30 16.1 Una solución de 1.04 g (5.00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 923 mg (5.00 mmol) de cloruro de 3-acetoxibencilo en 10 ml de DMF se mezcla con 1.63 g (5.00 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión resultante se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca: acetato de 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenilo como cristales ligeramente amarillos; ESI 357.

5 16.2 Una solución de 1.68 g (4.73 mmol) de acetato de 3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenilo en 10 ml de metanol se mezcla con 688 mg (4.98 mmol) de carbonato de potasio y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidrosulfato de potasio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo cristalino se digiere con éter metílico de ter.-butilo y se seca al vacío: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-hidroxibencil)-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 315.

Ejemplo 17

La preparación de 1-{3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-urea ("A129") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



10

Una suspensión de 156 mg (0.50 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 3 ml de diclorometano se seca con 111 mg (0.55 mmol) de cloroforniato de 4-nitrofenilo y 44 ml (0.55 mmol) de piridina y se revuelve por 1 hora a temperatura ambiente. Luego se adicionan 80.1 ml (0.55 mmol) de 3-morfolinopropilamina y la mezcla de reacción se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre diclorometano y NaOH de 2 N. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo sólido se hierve en éter metílico de ter.-butilo y después de enfriar a temperatura ambiente se filtra con succión. El residuo se seca, se disuelve en 5 ml de una solución de ácido clorhídrico de 0.1 N en 2-propanol y la solución se adiciona a gotas en 50 ml de éter metílico de ter.-butilo. El precipitado resultante se filtra, se lava con éter metílico de ter.-butilo y se seca: clorhidrato de 1-{3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-morfolin-4-il-propil)-urea ("A129") como sólido incoloro; ESI 484.

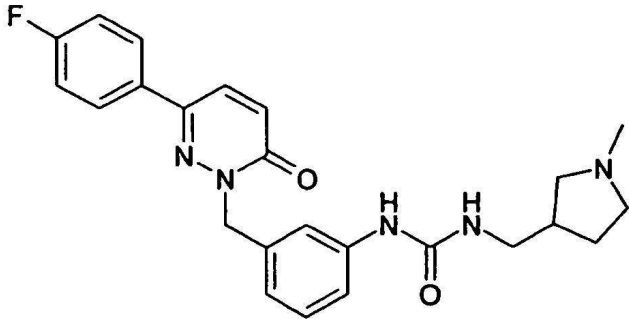
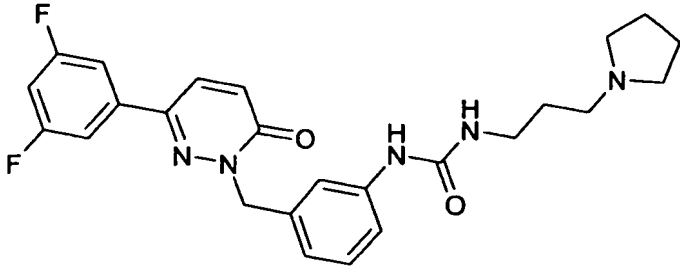
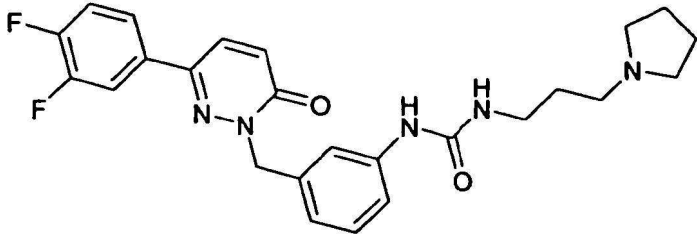
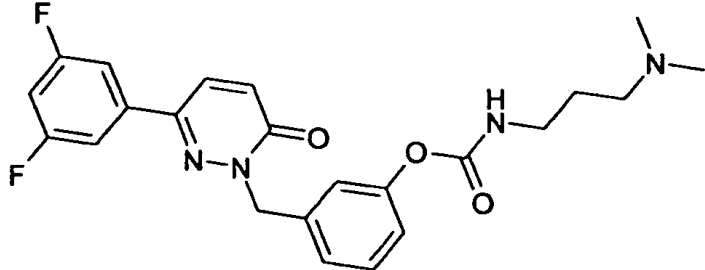
15

20

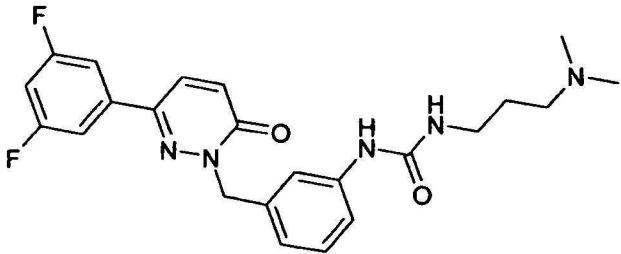
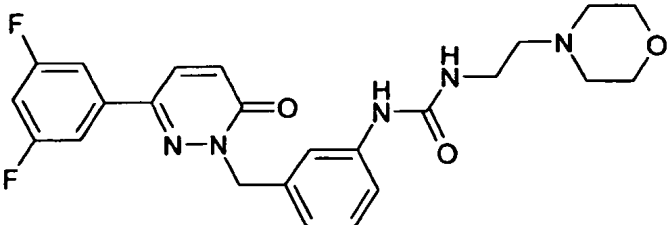
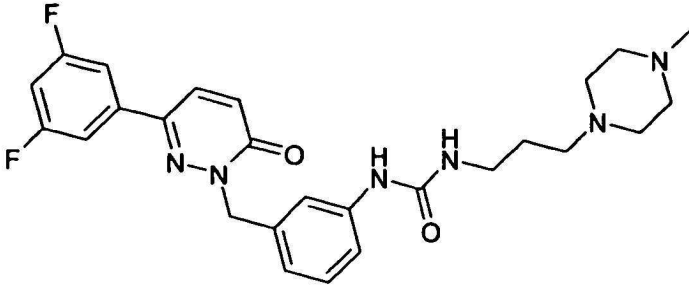
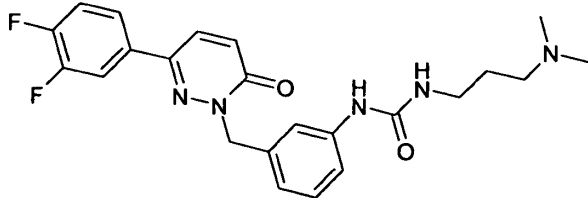
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

No.	Nombre / Estructura	ESI
"A130"	1-{3-[3-(4-Fluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-urea, clorhidrato	436

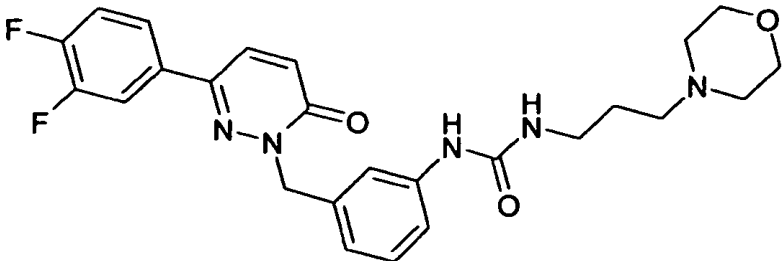
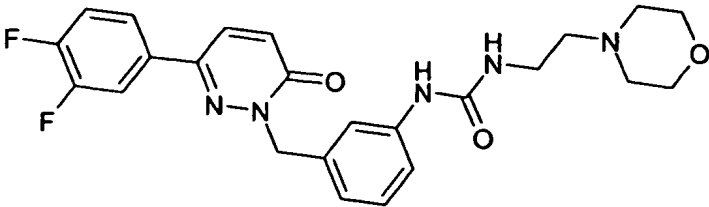
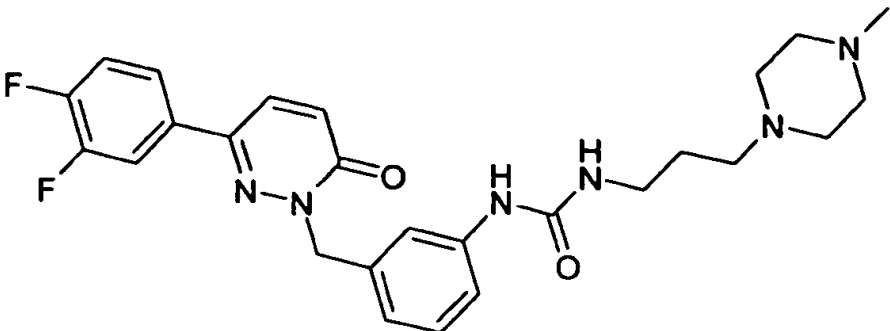
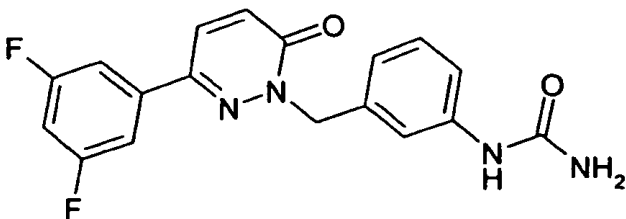
(continuación)

No.	Nombre / Estructura	ESI
		
"A131"	1-{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-urea, clorohidrato 	468
"A132"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-urea, Formiato	468
		
"A133"	(3-Dimetilamino-propil)-carbamato de 3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenilo, clorohidrato 	443

(continuación)

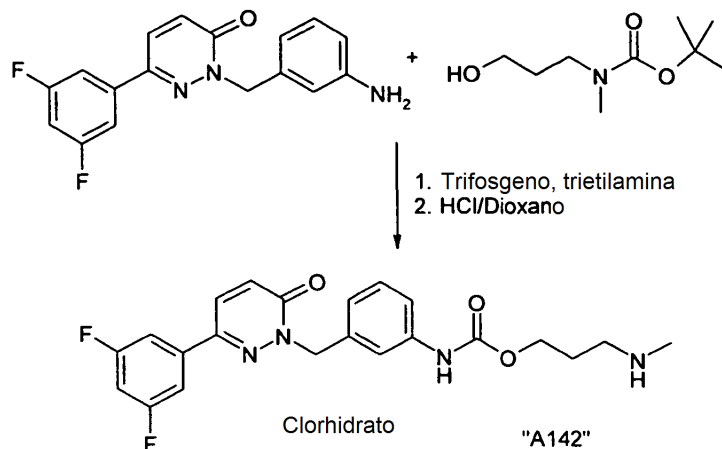
No.	Nombre / Estructura	ESI
"A134"	1-{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-dimetilamino-propil)-urea, clorohidrato	442
		
"A135"	1-{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea, clorohidrato	470
		
"A136"	1-{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea, clorohidrato	497
		
"A137"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-dimetilamino-propil)-urea, clorohidrato	442
		

(continuación)

No.	Nombre / Estructura	ESI
"A138"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-morfolin-4-il-propil)-urea, clorohidrato 	484
"A139"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea, clorohidrato 	470
"A140"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea, diclorohidrato 	497
"A141"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-urea 	357

Ejemplo 18

- 5 La preparación de {3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metilamino-propilo ("A142") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

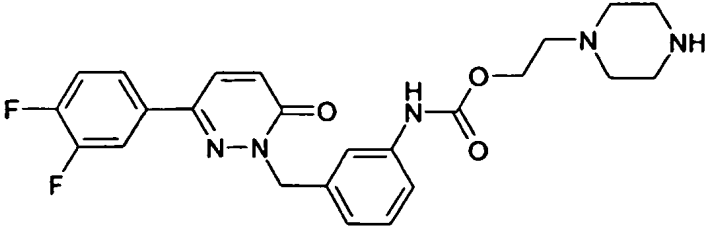
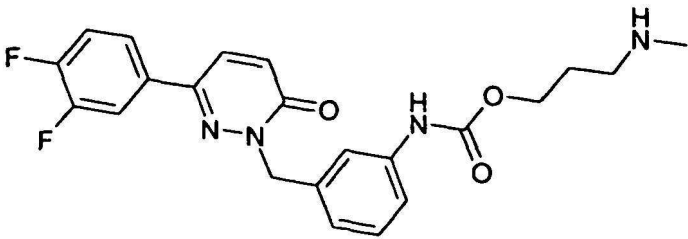
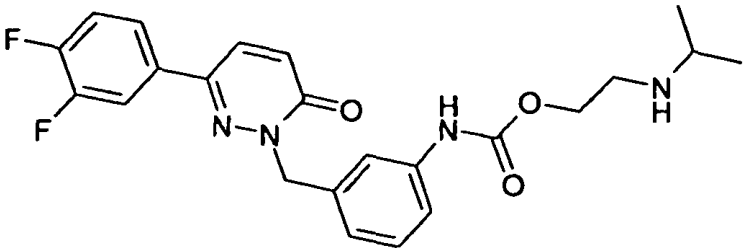
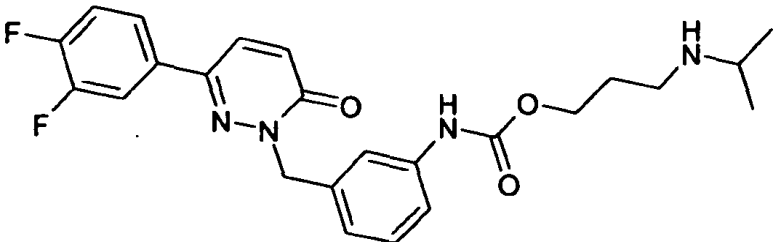


Una suspensión de 316 mg (1.00 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3-clorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de diclorometano se mezcla con 119 mg (0.40 mmol) de carbonato de bis(triclorometilo). Luego se adiciona a gotas enfriando con hielo 416 ml (3.00 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se revuelve por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se adicionan 208 mg (1.10 mmol) de 3-hidroxipropil)-metil-carbamato de ter.-butilo y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra sobre sulfato de sodio y el filtrado se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se purifican, se evaporan y el residuo se disuelve en 2 ml de una solución de ácido clorhídrico de 4 N en dioxano y se deja por una noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluye con éter metílico de ter.-butilo, se filtra con succión y el residuo se seca al vacío: clorhidrato de {3-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metilamino-propilo ("A142") como cristales incoloros; ESI 429.

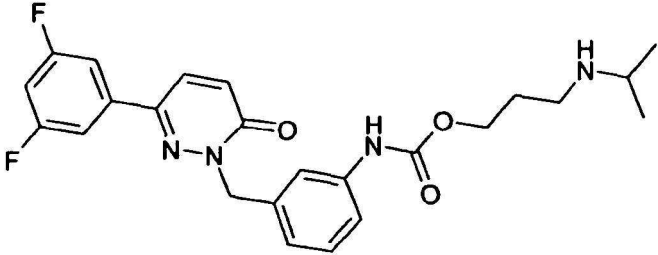
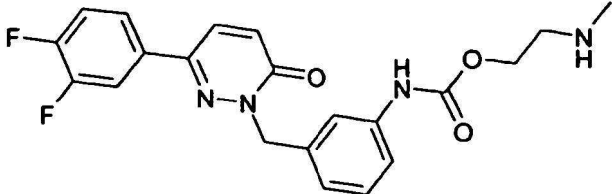
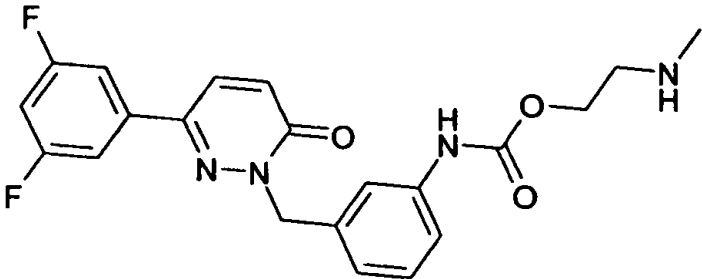
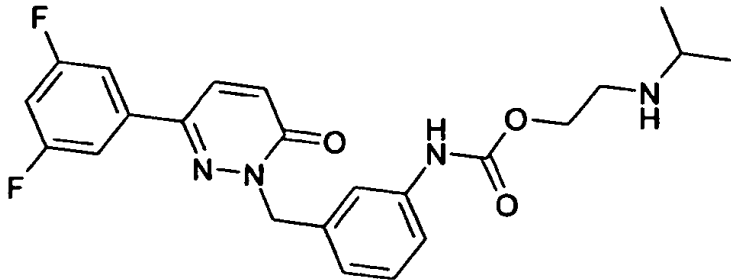
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

No.	Nombre / Estructura	ESI
"A143"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-piperazin-1-il-etilo, diclorohidrato	470
"A144"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-piperazin-1-il-propilo, diclorohidrato	484
"A145"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-piperazin-1-il-propilo, diclorohidrato	484

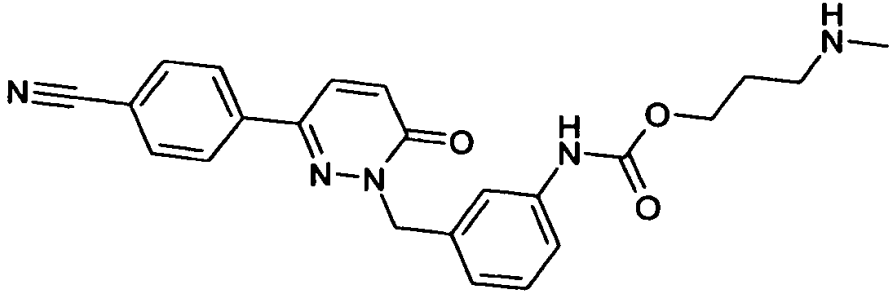
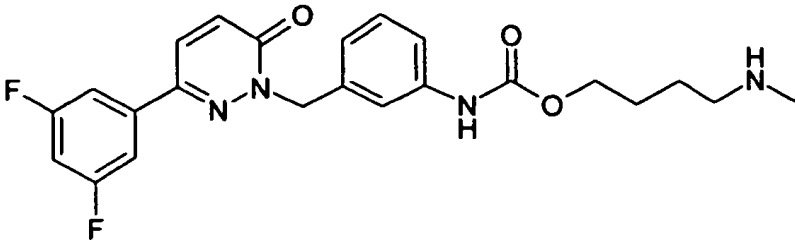
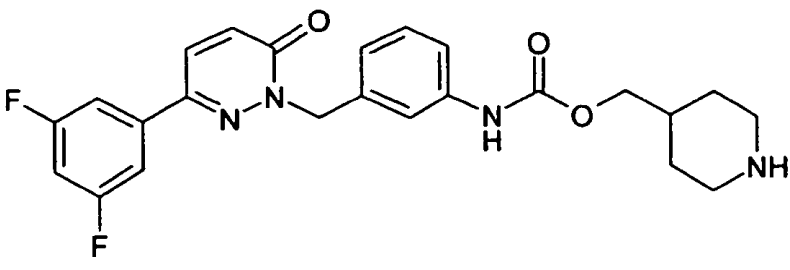
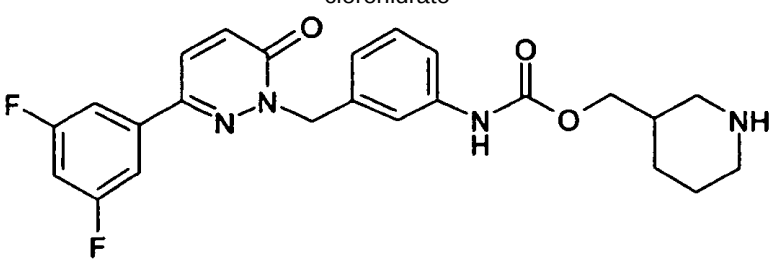
(continuación)

No.	Nombre / Estructura	ESI
"A146"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-piperazin-1-il-etilo, diclorohidrato 	470
"A147"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metilamino-propilo, clorohidrato	429
		
"A148"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-isopropilamino-etilo, clorohidrato 	443
"A149"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-isopropilamino-propilo, clorohidrato 	457

(continuación)

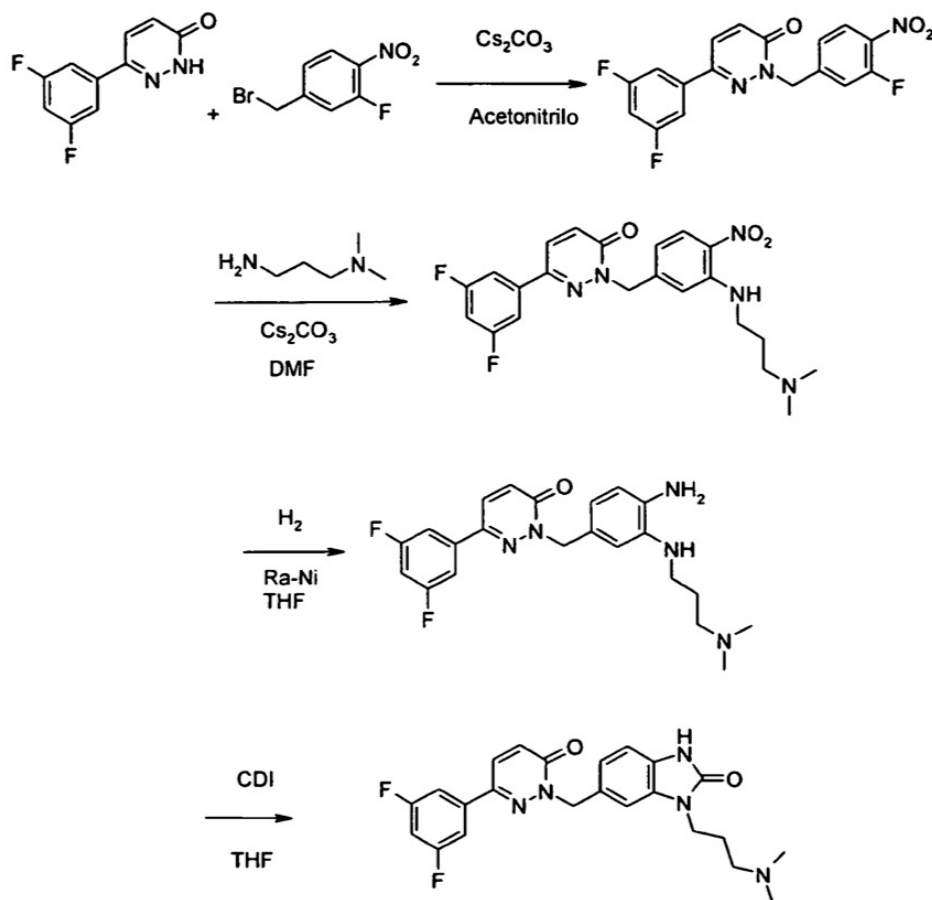
No.	Nombre / Estructura	ESI
"A150"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-isopropilamino-propilo, clorohidrato	457
		
"A151"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-metilamino-etilo, clorohidrato	415
		
"A152"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-metilamino-etilo, clorohidrato	415
		
"A153"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-isopropilamino-etilo, clorohidrato	443
		

(continuación)

"A154"	{3-[3-(4-Cian-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metilamino-propilo, clorohidrato 	418
"A155"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-metilamino-butilo, clorohidrato 	443
"A156"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de piperidin-4-ilmetilo, clorohidrato 	455
"A157"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de piperidin-3-ilmetilo, clorohidrato 	455

Ejemplo 19

- 5 La preparación de 6-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona ("A158") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:



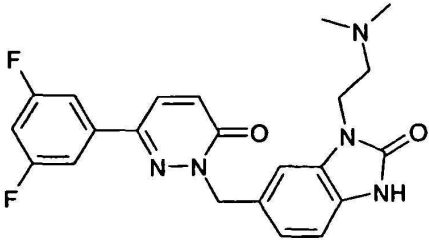
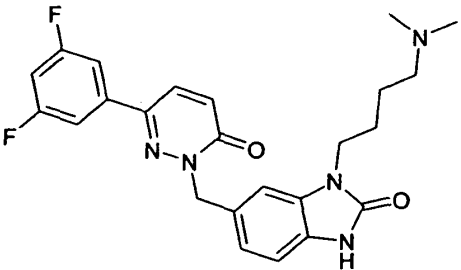
19.1 Una solución de 2,08 g (10.0 mmol) d 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 2.34 g (10.0 mmol) de 3-fluoro-4-nitrobencilbromuro en 20 ml de acetonitrilo se mezcla con 2.00 g (0.61 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión resultante se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-nitrobencil)-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 362.

19.2 Una solución de 361 mg (1.00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(3-fluoro-4-nitrobencil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de DMF se mezcla con 326 mg (1.00 mmol) de carbonato de cesio y 143 mg (1.40 mmol) de N,N-dimetiltrimetilendiamina y la suspensión resultante se revuelve por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua. Se forma un precipitado rojo de alta viscosidad. Este se separa, se lava varias veces con agua y se seca al vacío. Este material se digiere con éter de petróleo en donde se emplea cristalización. El sólido resultante se filtra con succión, se lava con éter de petróleo y se seca al vacío: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(3-dimetilamino-propilamino)-4-nitro-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales de color amarillo-naranja; ESI 444.

19.3 Una solución de 360 mg (0.81 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[3-(3-dimetilamino-propilamino)-4-nitrobencil]-2H-piridazin-3-ona en 10 ml de THF se mezcla con 400 mg de Níquel-Raney y se hidrogena. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora: 2-[4-amino-3-(3-dimetilamino-propilamino)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona como aceite amarillo de alta viscosidad; ESI 414.

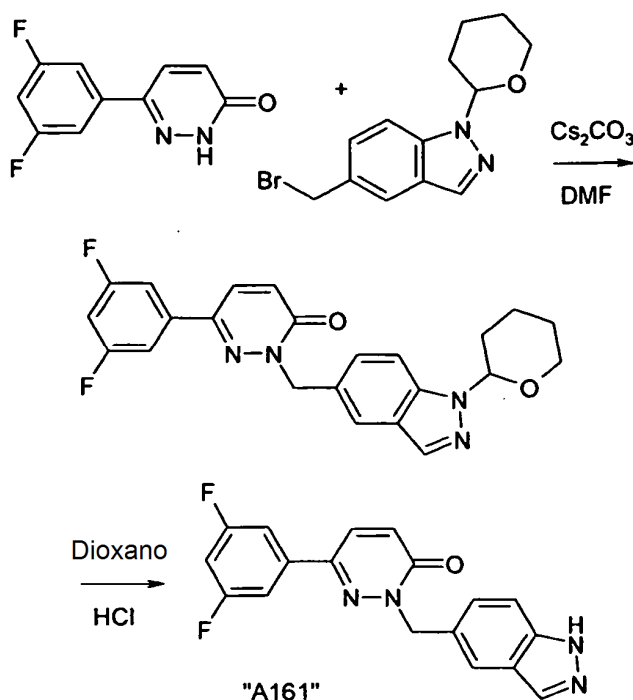
19.4 Una solución de 330mg (0.80 mmol) de 2-[4-amino-3-(3-dimetilamino-propilamino)-bencil]-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de THF se mezcla con 142 mg (0.88 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y se revuelve por una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa: formiato de 6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona ("A158") como sólido incoloro; ESI 440.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

No.	Nombre / Estructura	ESI
"A159"	6-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona, clorohidrato	426
		
"A160"	6-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1-(4-dimetilamino-butil)-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona, clorohidrato	454
		

Ejemplo 20

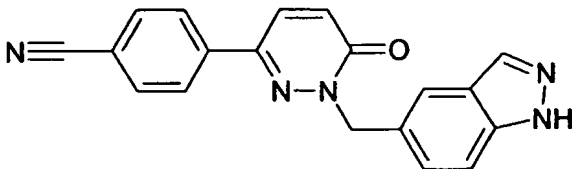
5 La preparación de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona ("A161") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:



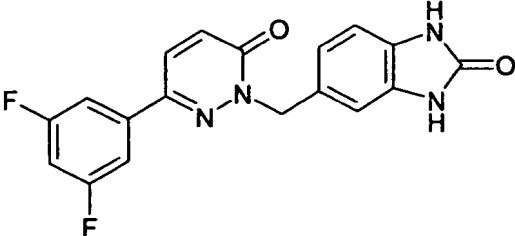
20.1 Una solución de 104 mg (0.50 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 147 mg (0.50 mmol) de 5-bromometil-1-(tetrahidropiran-2-il)-indazol (preparado según J.-H. Sun et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 5627-5629) en 1 ml de DMF se mezcla con 162 mg (0.50 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión resultante se revuelve 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol-5-ilmetil]-2H-piridazin-2-ona como sólido incoloro; ESI 423.

20.2 Una solución de 95 mg de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol-5-ilmetil]-2H-piridazin-2-ona en 2 ml de dioxano se mezcla con 1 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25% y se deja por una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, el precipitado se filtra con succión y con éter metílico de ter.-butilo y se seca al vacío: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona ("A161") como sólido incoloro; ESI 339.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

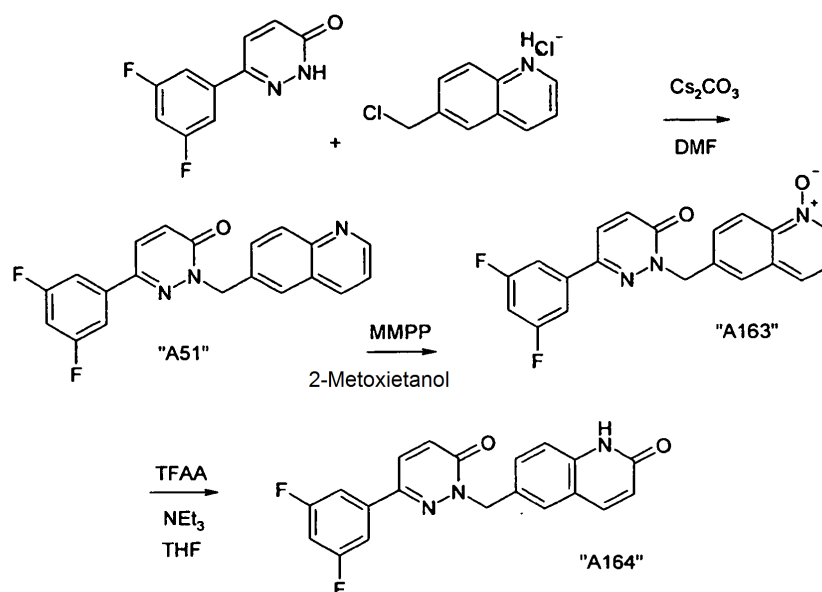
No.	Nombre / Estructura	ESI
"A162"	4-[1-(1H-Indazol-5-ilmetil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitril 	328

(continuación)

No.	Nombre / Estructura	ESI
"A169"	5-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-on	355
		

Ejemplo 21

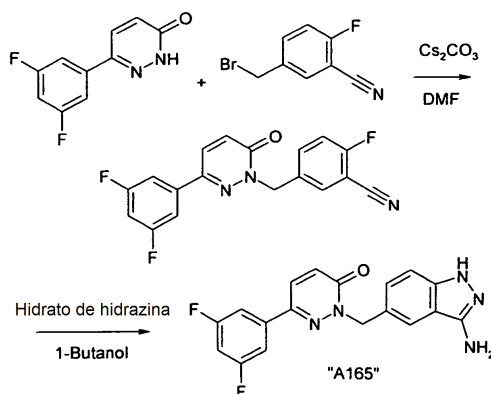
- 5 La preparación de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2H-piridazin-3-ona ("A51"), 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-(1-oxi-quinolin-6-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona ("A163") y 6-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1H-quinolin-2-ona ("A164") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:



- 10 21.1 A una solución de 208 mg (1.00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de DMF se adicionan 214 mg (1.00 mmol) de cloruro de 6- clorometilquinolinio y 489 mg (1.50 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión resultante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado resultante se filtra con succión, se lavó con agua y se seca al vacío: 6-(3,5-difluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2H-piridazin-3-ona ("A51") como cristales incoloros ESI 350.
- 15 21.2 Una solución de 306 mg (0.876 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de 2-metoxietanol se mezcla con 542 mg de monoperóxido de magnesio hexahidrato y la suspensión resultante se revuelve por 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se seca al vacío: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(1-oxi-quinolin-6-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona ("A163") como sólido incoloro; ESI 366.
- 20 21.3 Una solución de 91 mg (0.25 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(1-oxi-quinolin-6-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona en 1 ml de THF se mezcló con 75 mg (0.75 mmol) de trietilamina y 521 mg (2.48 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se revuelve por 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre la solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio se seca y se evapora. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa: 6-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1H-quinolin-2-ona ("A164") como sólido incoloro; ESI 366.

Ejemplo 22

La preparación de 2-(3-amino-1H-indazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A165") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema:

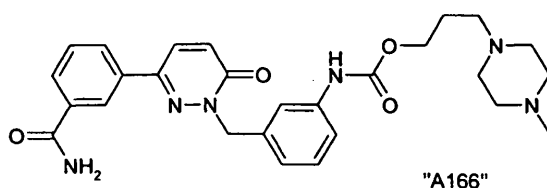


- 5 22.1 Una solución de 208 mg (1.00 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona y 214 mg (1.00 mmol) de 5-bromometil-2-fluorobenzonitrilo en 2ml de DMF se mezcla con 326mg (1.00 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión resultante por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado resultante se filtra con succión, se lava con agua y se seca al vacío. El producto crudo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 5-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-2-fluorobenzonitrilo como sólido incoloro; ESI 342.
- 10

- 22.2 Una solución de 239 mg (0.7 mmol) de 5-[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-2-fluorobenzonitrilo en 2.5 ml de butanol se mezcla con 0.14 ml (2.8 mmol) de hidrato de hidracina y se revuelve por 18 horas a 100°C. La mezcla de reacción se evapora. El residuo se disuelve al calor en 1 ml de una solución de ácido clorhídrico de 0.1 N en 2-propanol y se enfría a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra con succión, se lava con éter metílico de ter.-butilo y se seca al vacío: clorhidrato de 2-(3-amino-1H-indazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona ("A165") como cristales incoloros; ESI 390.
- 15

Ejemplo 23

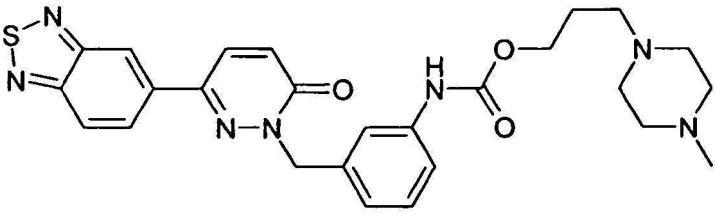
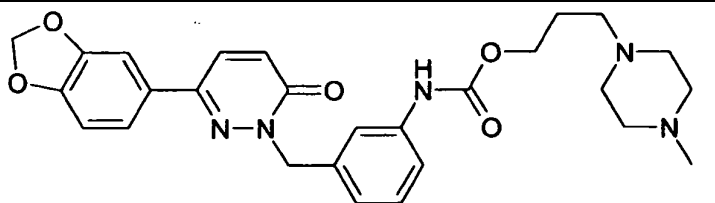
Mediante hidrólisis de "A107" con HCl de 2N en metanol se obtiene {3-[3-(3-carbamoil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo ("A166"), diclorohidrato, ESI 505



20

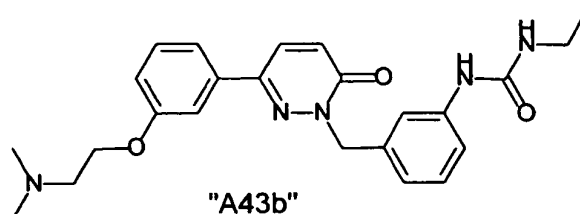
Ejemplo 24

De manera análoga al ejemplo 10 se obtiene los siguientes compuestos

No.	Nombre / Estructura	ESI
"A167"		
"A168"		

Ejemplo 25

- 5 A una suspensión de 160 mg de "A43a", 116 mg de 2-(dimetilamino)-etanol y 440 mg de trifetilfosfina (enlazado a polímero) en 4 ml de diclorometano/THF (1:1) se adicionan a gotas 270 mg de azodicarboxilato de diisopropilo y se revuelve por más de 16 horas a temperatura ambiente. De acuerdo con el procesamiento usual se obtienen 26 mg de 1-(3-{3-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-3-etil-urea clorhidrato ("A43b"), ESI 436



Datos farmacológicos

- 10 Inhibición de la Met-quinasa (ensayo enzimático) Tabla 1

Compuesto No.	IC ₅₀
"A2"	A
"A3"	A
"A4"	A
"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A9"	A
"A10"	A
"A12"	A
"A14"	A
"A15"	A
"A16"	A
"A17"	A
"A18"	A

(continuación)

Compuesto No.	IC ₅₀
"A19"	A
"A20"	A
"A38"	A
"A56"	A
"A61"	A
"A67"	A
"A71"	A
"A74"	A
"A75"	A
"A78"	A
"A81"	A
"A88"	A
"A91"	A
"A92"	A
"A95"	A
"A101"	A
"A103"	A
"A105"	A
"A106"	A
"A107"	A
"A109"	A
"A110"	A
"A127"	A
"A142"	A
"A143"	A
"A145"	A
"A155"	A
"A156"	A
"A161"	A
"A169"	A

IC₅₀: 10 nM - 1 mM = A

5 1 mM-10 mM=B

> 10 mM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: viales para inyección

10 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula 1 según la reivindicación 1 y 5 g de hidrofosfato disódico en 3 L de agua bidestilada se ajusta con ácido clorhídrico de 2N a un pH 6,5, se filtra de manera estéril, se envasa en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial 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 según la reivindicación 1 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 según la reivindicación 1, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se completa a 1 L y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

- 5 Una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidones de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprime de manera usual en tabletas, de tal modo que cada tableta contiene 10mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

- 10 De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que se recubren de manera usual con un recubrimiento de sacarosa, almidón, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

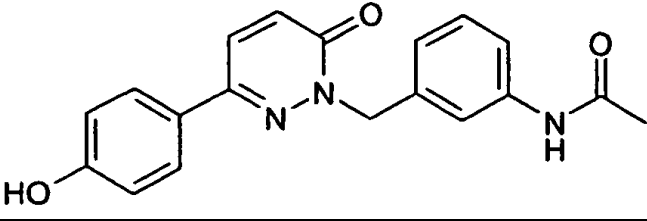
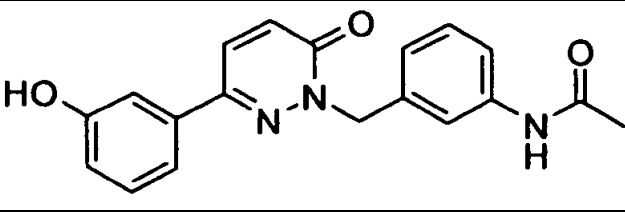
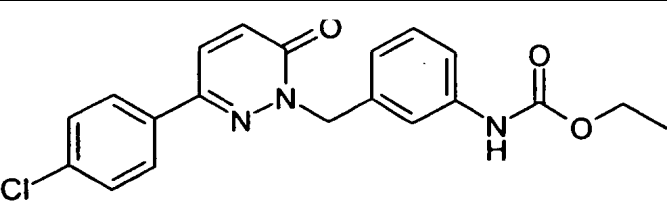
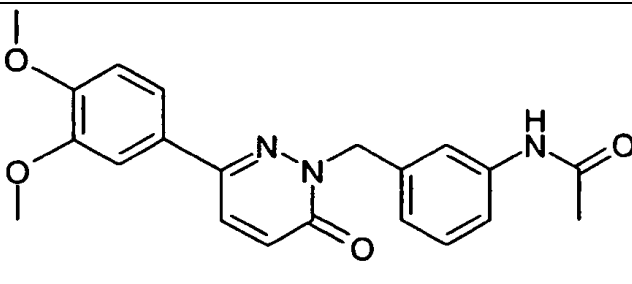
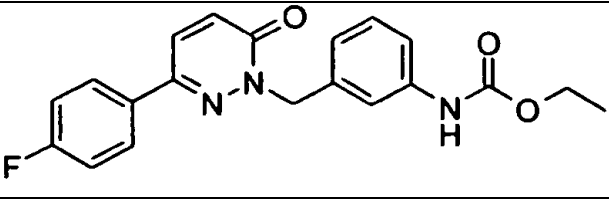
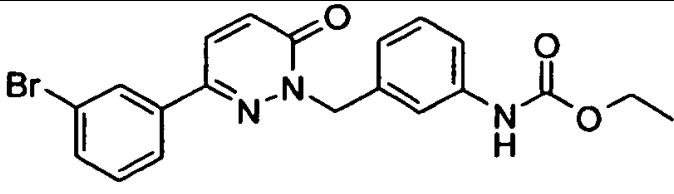
2 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 se encasan usualmente en cápsulas de gelatina de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

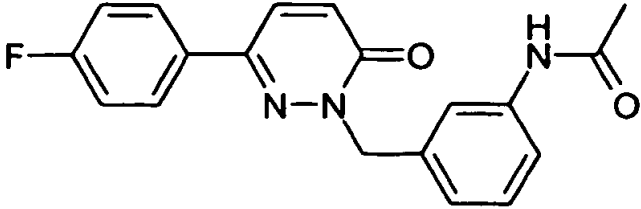
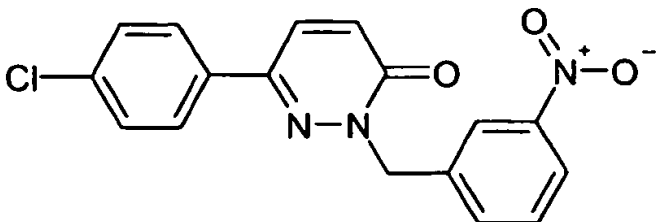
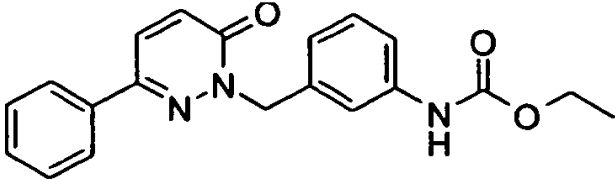
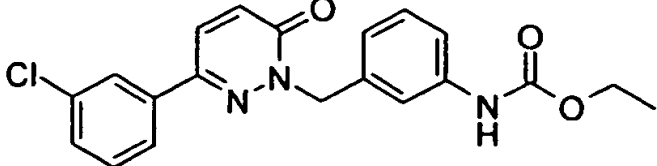
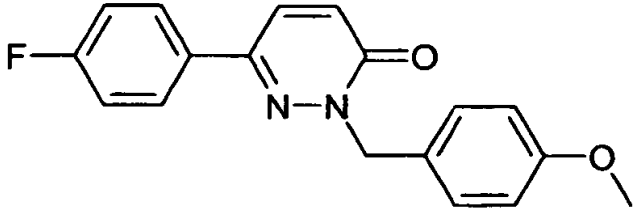
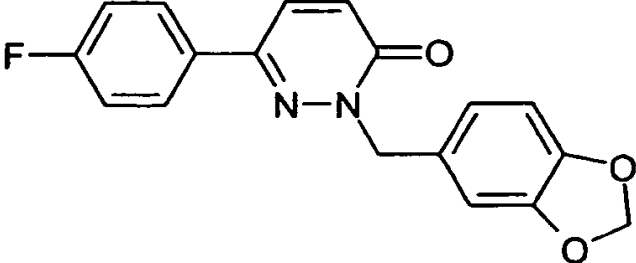
- 15 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I según la reivindicación 1 en 60 L de agua bidestilada se filtra de manera estéril, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

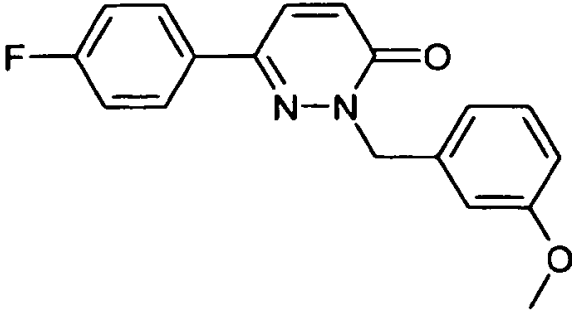
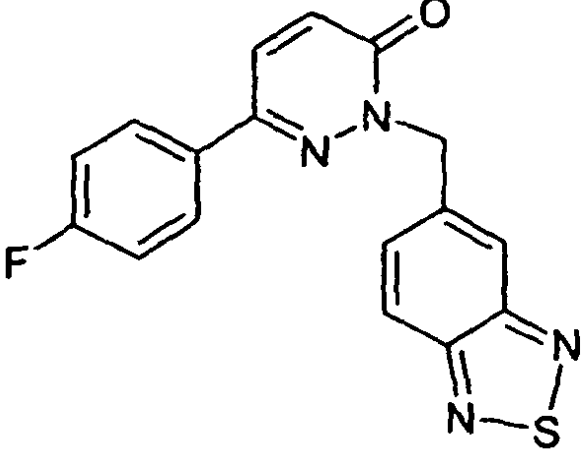
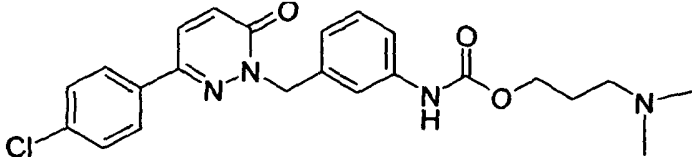
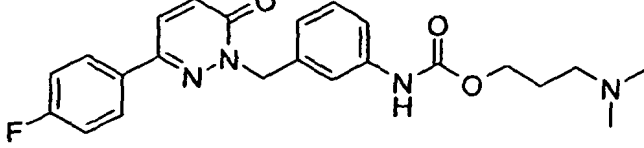
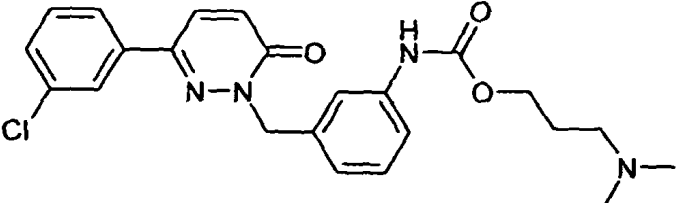
1. Compuestos seleccionados del grupo de

No.	Estructura y/o nombre
"A1"	
"A2"	
"A3"	
"A4"	
"A5"	
"A6"	

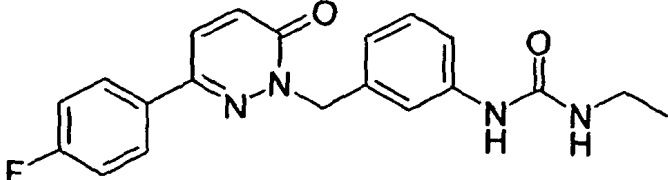
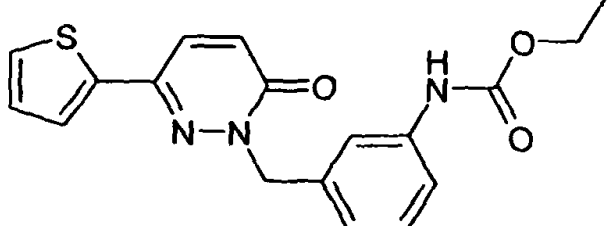
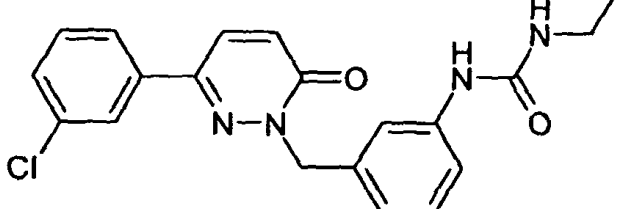
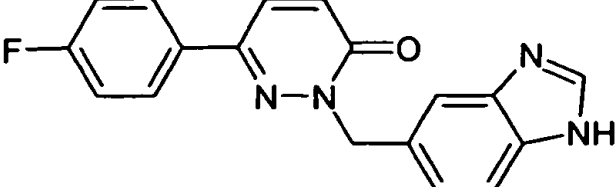
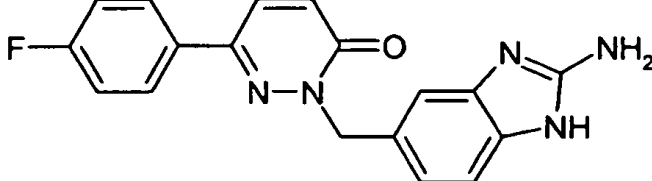
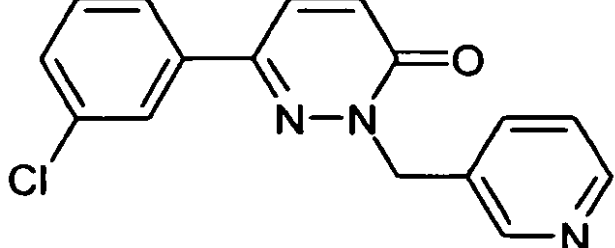
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A7"	
"A8"	
"A9"	
"A10"	
"A11"	
"A12"	

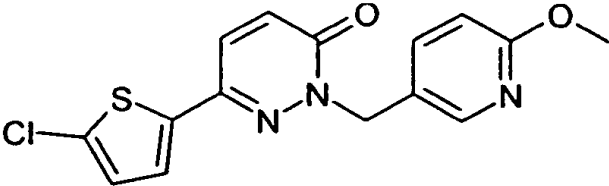
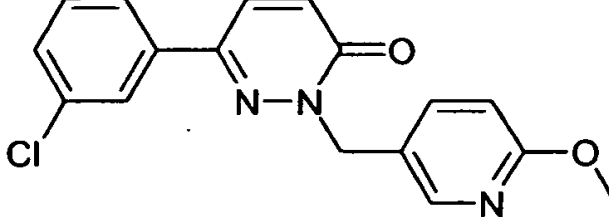
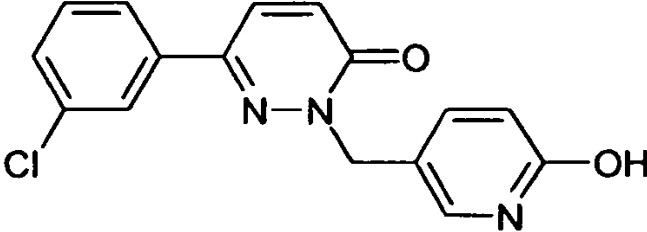
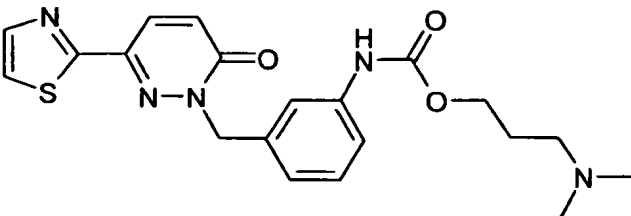
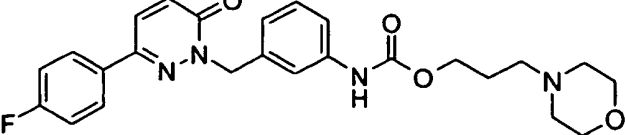
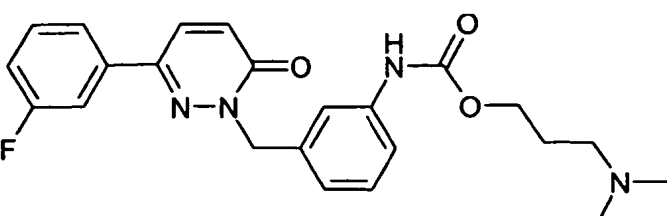
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A13"	 <chem>COc1ccc(cc1)CN2C(=O)N=C(C2)c3ccc(F)cc3</chem>
"A14"	 <chem>c1cc2nnc(s2)cc1CN3C(=O)N=C(C3)c4ccc(F)cc4</chem>
"A15"	 <chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)N=C(C2)c3ccc(Cl)cc3</chem>
"A16"	 <chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)N=C(C2)c3ccc(F)cc3</chem>
"A17"	 <chem>CN(C)CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)N=C(C2)c3ccccc3Cl</chem>

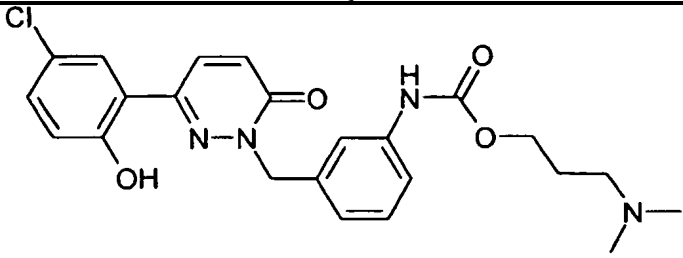
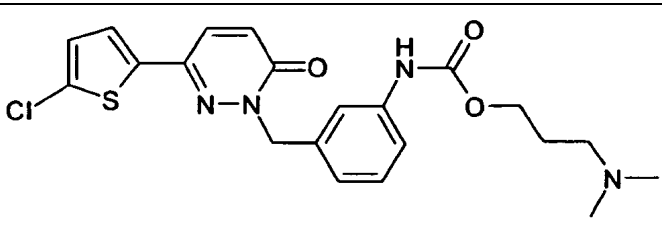
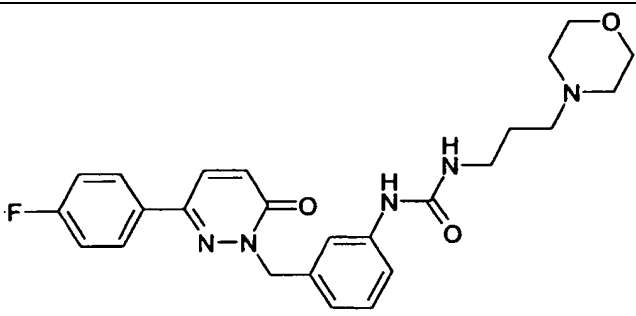
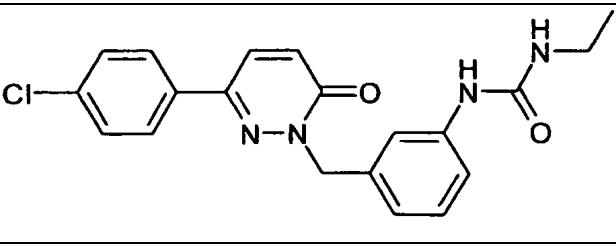
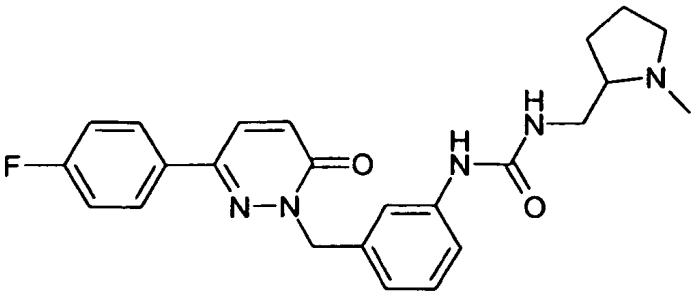
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A18"	
"A19"	
"A20"	
"A21"	
"A22"	
"A23"	

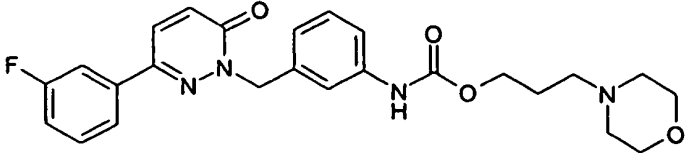
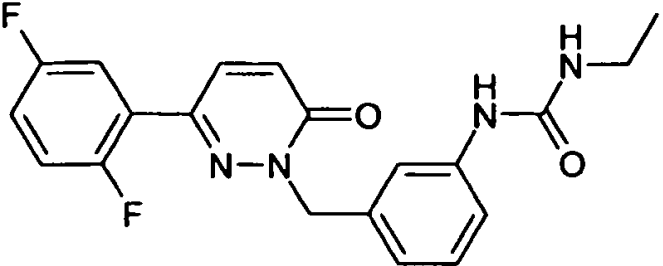
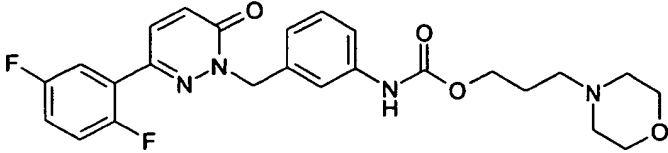
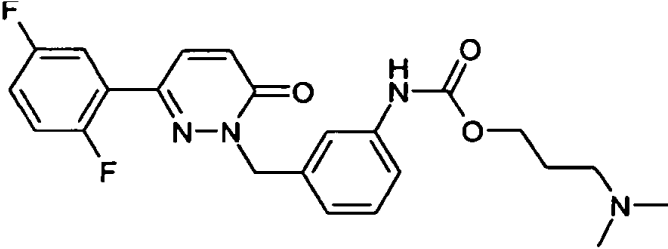
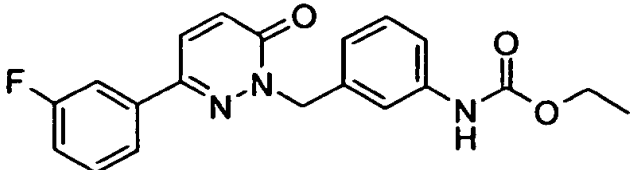
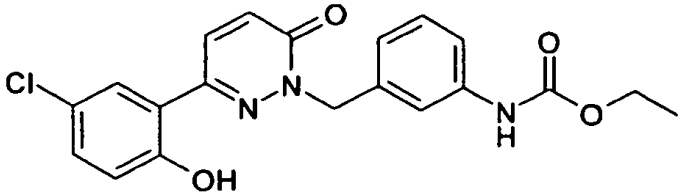
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A24"	
"A25"	
"A25a"	
"A26"	
"A27"	
"A28"	

(continuación)

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

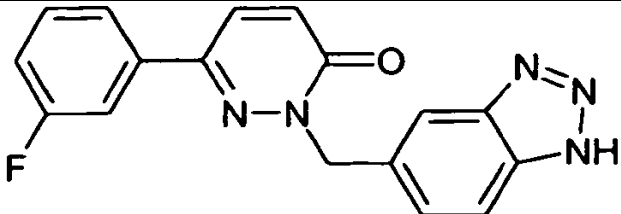
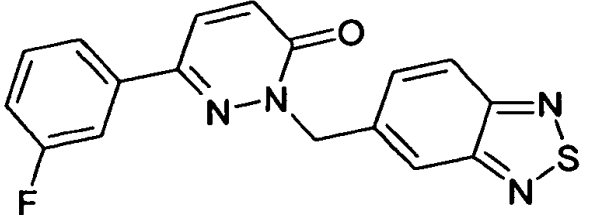
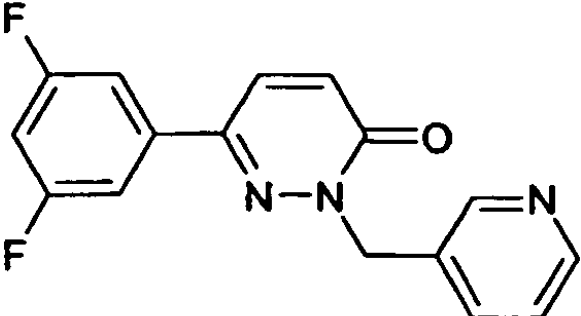
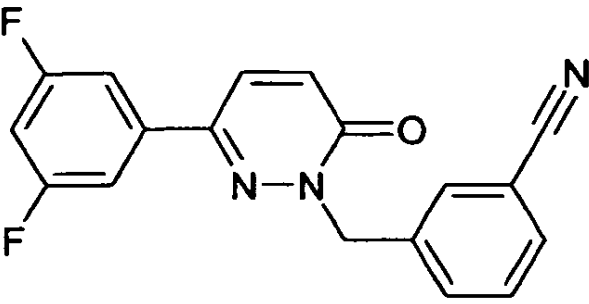
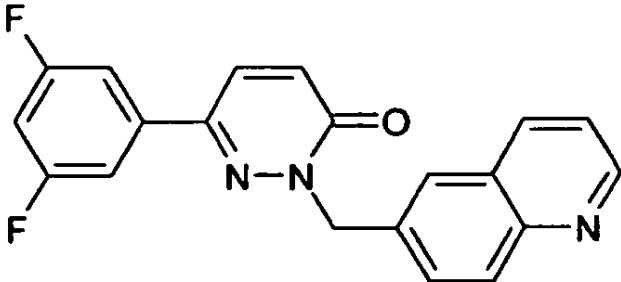
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A34"	
"A35"	
"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	

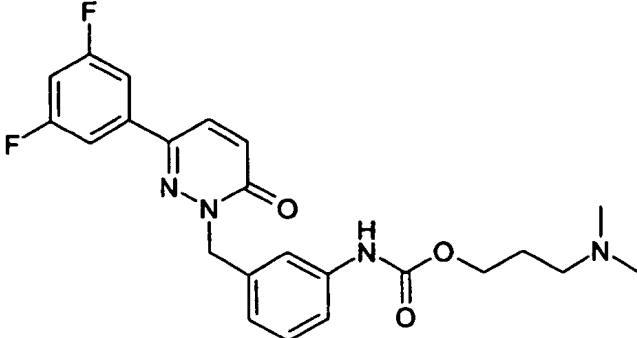
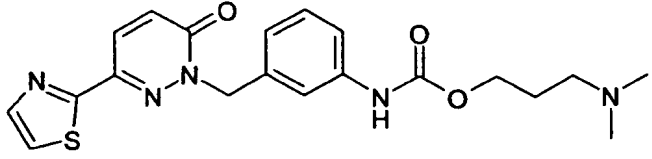
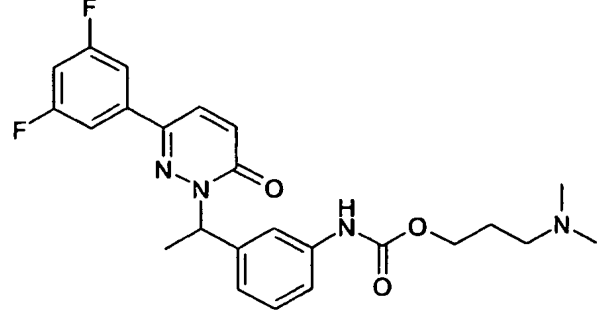
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A40"	
"A41"	
"A42"	
"A43"	
"A43a"	1-Etil-3-{3-[3-(3-hidroxi-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-urea
"A43b"	1-(3-{3-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil}-fenil)-3-etil-urea, clorohidrato
"A44"	
"A45"	
"A45a"	2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona

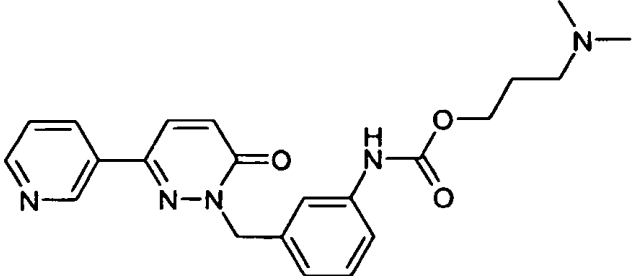
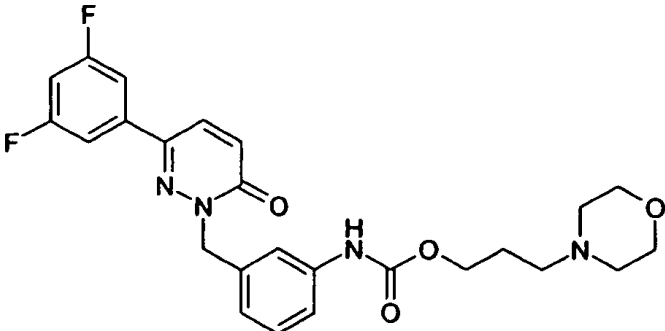
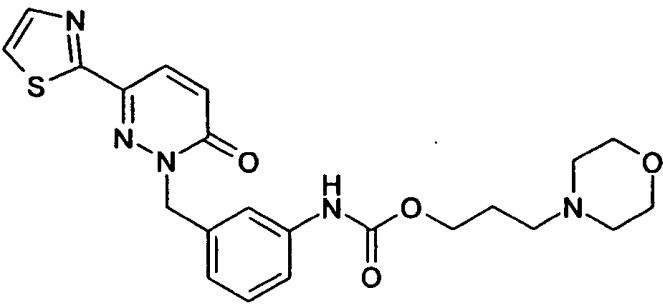
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A46"	
"A47"	2-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona 
"A48"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-piridin-3-ilmetil-2H-piridazin-3-ona 
"A49"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-(3-cian-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A50"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-(3-metoxycarbonil-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A51"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2H-piridazin-3-ona 
"A52"	6-(3,4-Difluoro-fenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2H-piridazin-3-ona
"A53"	6-(4-Fluor-fenil)-2-quinolin-6-ilmetil-2H-piridazin-3-ona

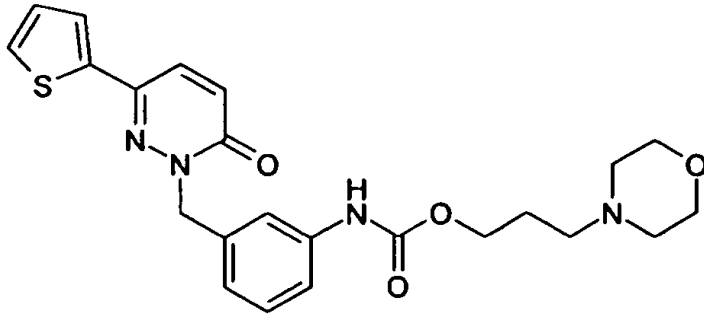
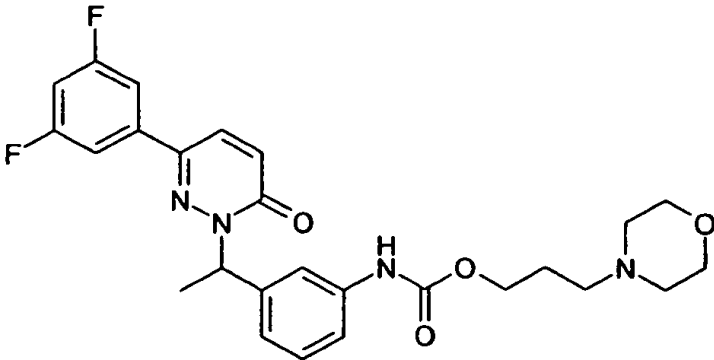
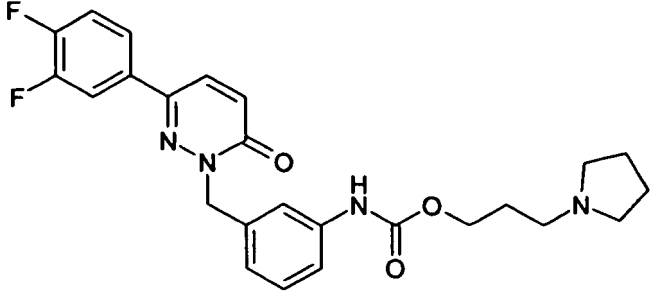
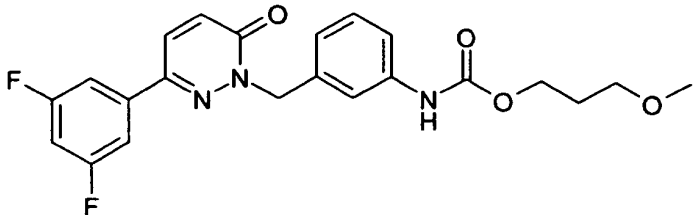
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A54"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-piridin-4-ilmetil-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona
"A55"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-(3-acetamido-bencil)-2 <i>H</i> -piridazin-3-ona
"A56"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6 <i>H</i> -piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilaminopropilo, Clorohidrato 
"A57"	[3-(6-Oxo-3-tiazol-2-il-6 <i>H</i> -piridazin-1-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, clorohidrato 
"A58"	(3-{1-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6 <i>H</i> -piridazin-1-il]-etil}-fenil)-carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorohidrato 
"A59"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6 <i>H</i> -piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorohidrato
"A60"	{3-[3-(3,4,5-Trifluor-fenil)-6-oxo-6 <i>H</i> -piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorohidrato
"A61"	{3-[3-(3-Cian-fenil)-6-oxo-6 <i>H</i> -piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorohidrato
"A62"	{3-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-6-oxo-6 <i>H</i> -piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorohidrato
"A63"	{3-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6 <i>H</i> -piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorohidrato
"A64"	{3-[3-(3,5-Diclor-fenil)-6-oxo-6 <i>H</i> -piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorohidrato

(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A65"	[3-(6-Oxo-3-piridin-3-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-dimetilamino-propilo, Formiato 
"A66"	{3-[3-(4-Cian-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dimetilaminopropilo, clorohidrato
"A67"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato 
"A68"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato
"A69"	{3-[3-(4-Fluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato
"A70"	[3-(6-Oxo-3-tiazol-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-morfolin-4-il-propilo, clorohidrato 

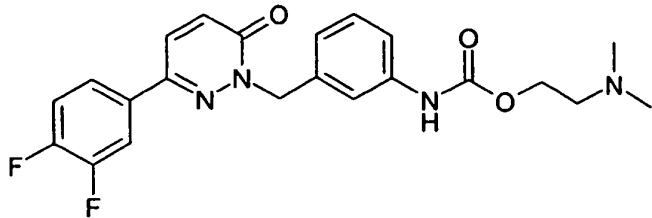
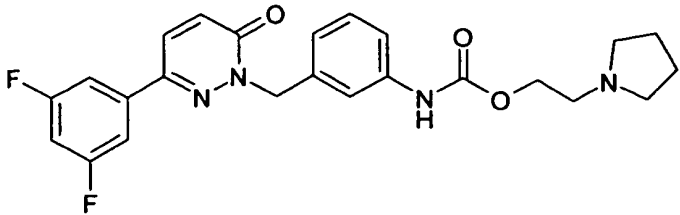
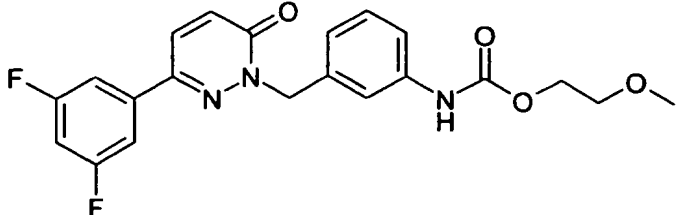
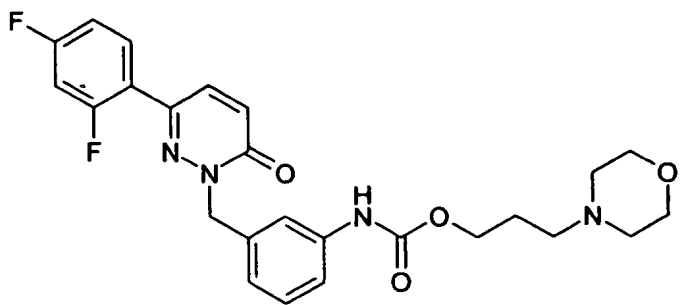
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A71"	[3-(6-Oxo-3-tiofen-2-il-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato 
"A72"	(3-{1-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il]-etil}-fenil)-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato 
"A73"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-pirrolidin-1-ilpropilo, clorohidrato 
"A73a"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-pirrolidin-1-iletilo, clorohidrato
"A74"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-pirrolidin-1-ilpropilo, clorohidrato
"A75"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metoxi-propilo 
"A76"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metoxi-propilo

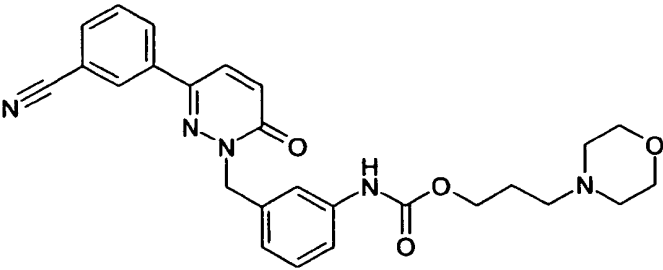
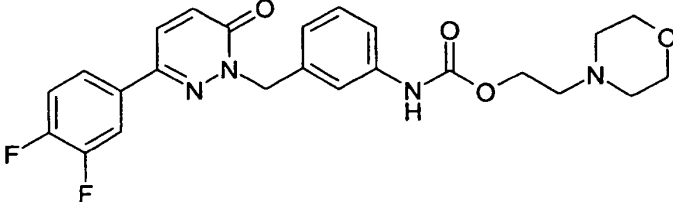
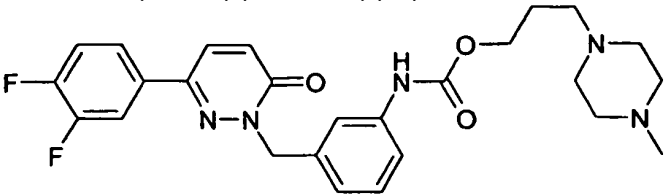
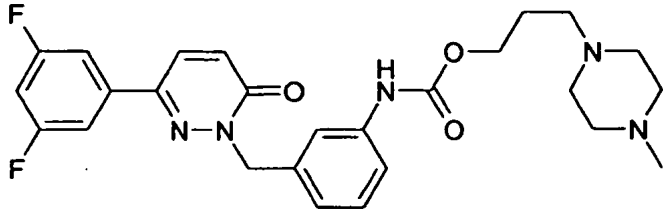
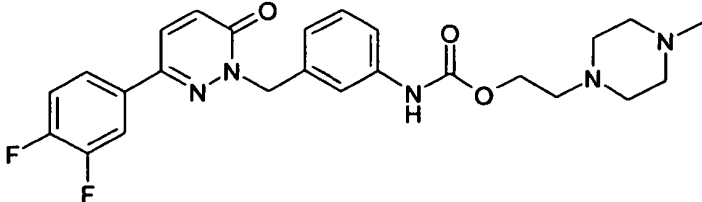
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A77"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorohidrato
"A78"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato
"A79"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-pirrolidin-1-ilpropilo, clorohidrato
"A80"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-dimetilaminoetilo, clorohidrato
"A81"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, Formiato

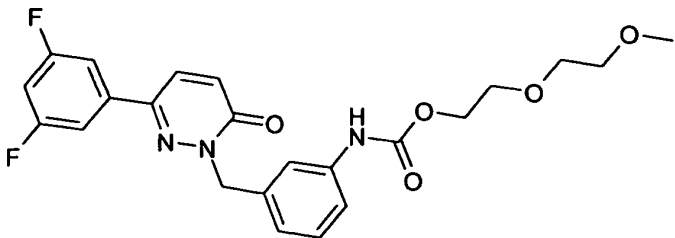
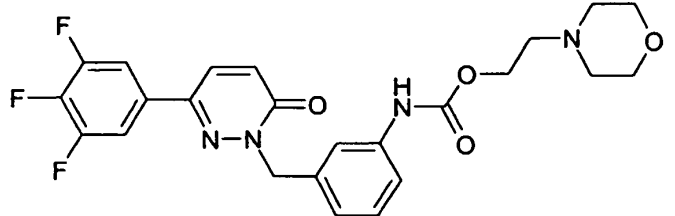
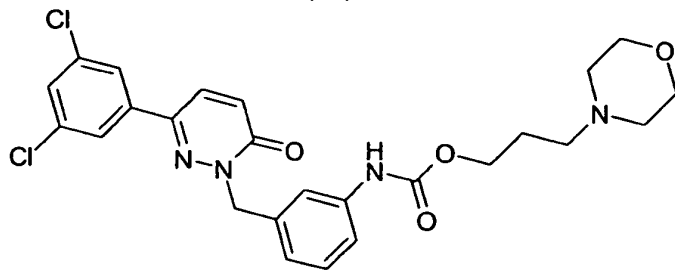
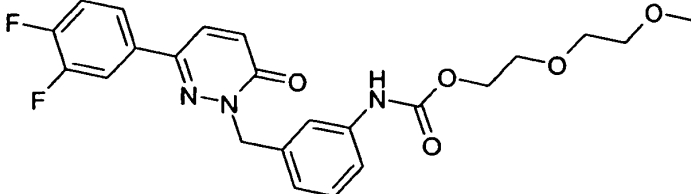
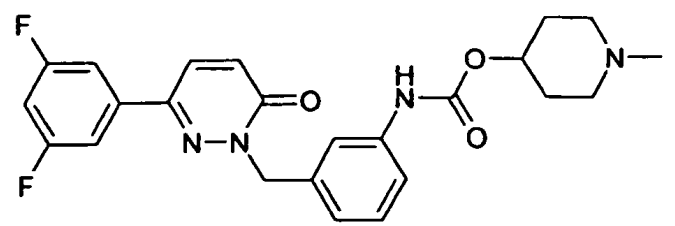
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A82"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-dimetilaminoetilo, clorohidrato 
"A83"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-pirrolidin-1-iletilo, clorohidrato 
"A84"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-metoxi-etilo 
"A85"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-metoxi-etilo
"A86"	{3-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato 
"A87"	{3-[3-(2,3-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato

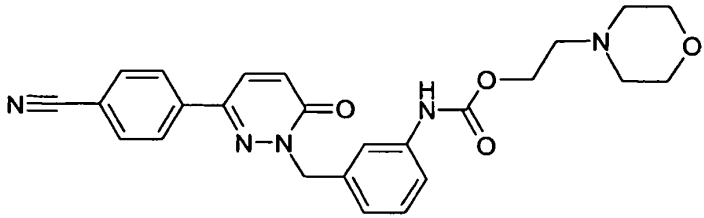
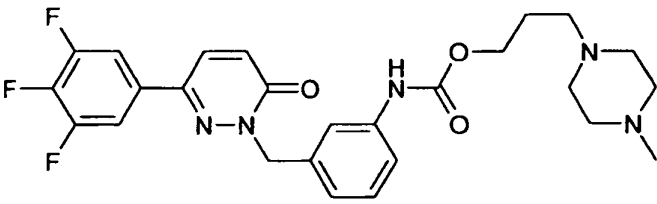
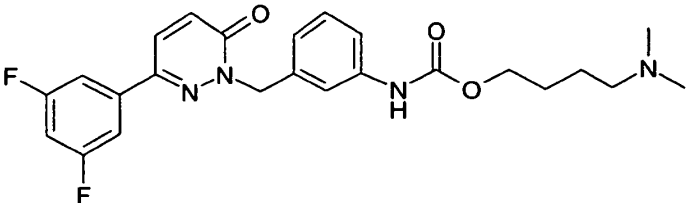
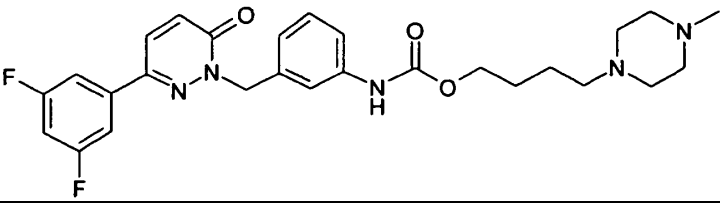
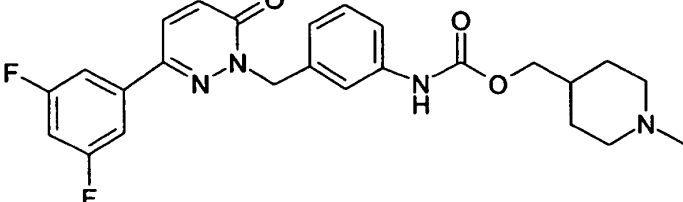
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A88"	{3-[3-(3-Cian-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato 
"A89"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorohidrato 
"A90"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, diclorohidrato 
"A91"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, diclorohidrato, clorohidrato 
"A92"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, diclorohidrato 
"A93"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, diclorohidrato

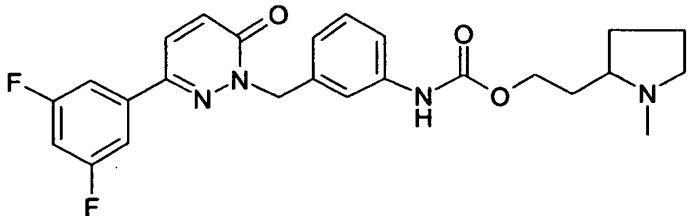
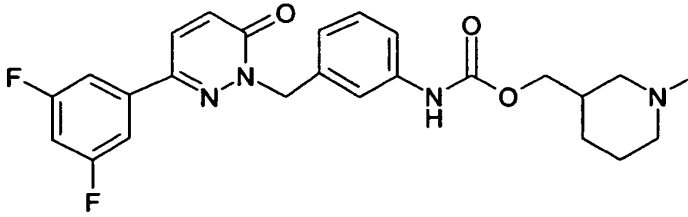
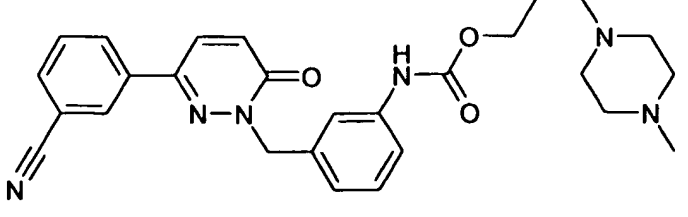
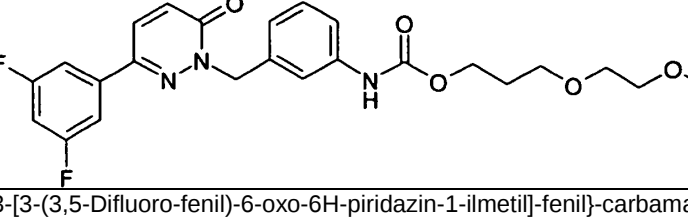
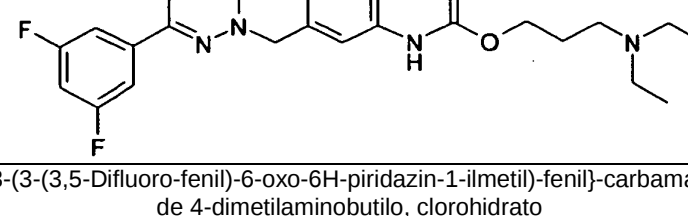
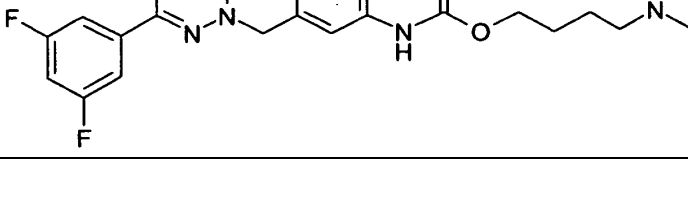
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A94"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-(2-metoxietoxi)-etilo 
"A95"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorohidrato 
"A96"	{3-[3-(3,5-Diclor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-morfolin-4-ilpropilo, clorohidrato 
"A97"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-(2-metoxietoxi)-etilo 
"A98"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 1-metil-piperidin-4-ilo, clorohidrato 
"A99"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 1-metil-piperidin-4-ilo, clorohidrato

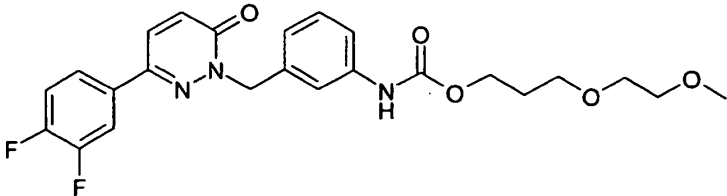
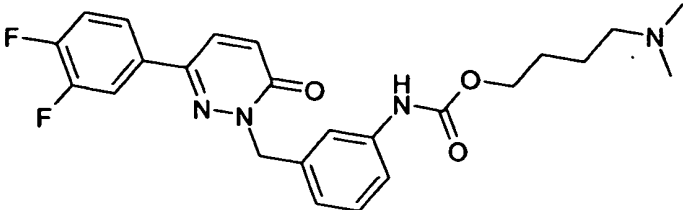
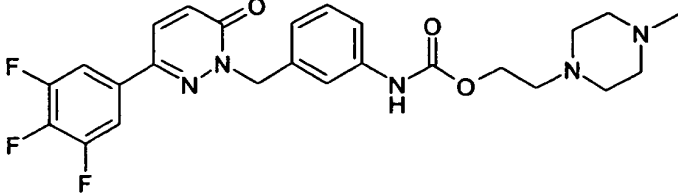
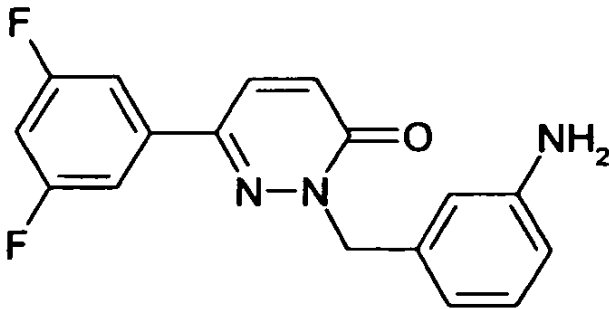
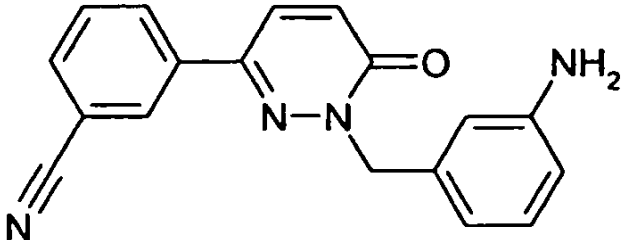
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A100"	{3-[3-(4-Cian-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, clorohidrato 
"A101"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propilo, diclorohidrato, clorohidrato 
"A102"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-dimetilaminobutilo 
"A103"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilo, diclorohidrato 
"A104"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 1-metil-piperidin-4-ilmetilo, clorohidrato 

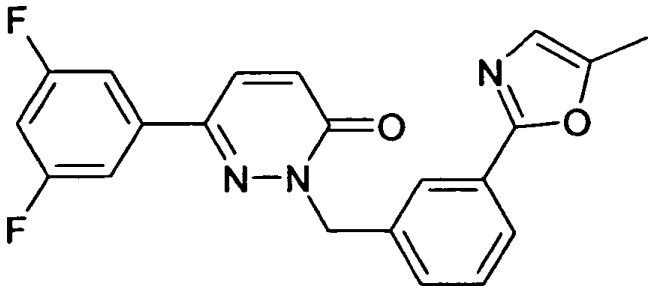
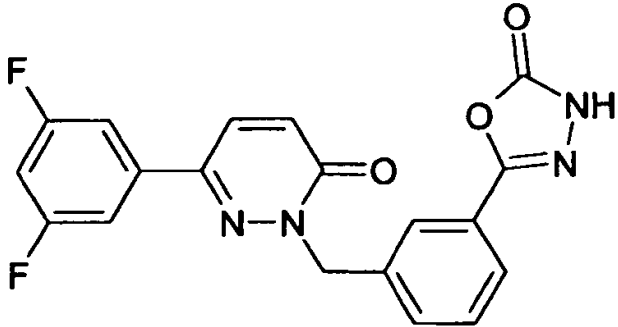
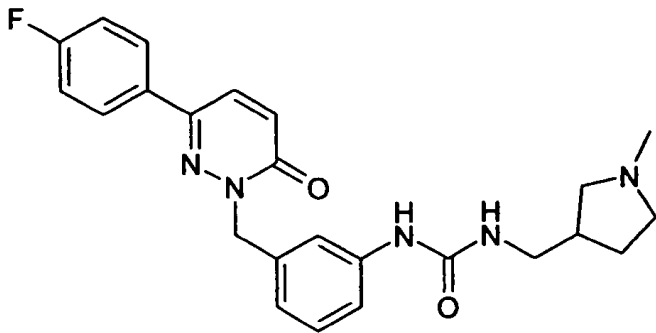
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A105"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, clorohidrato 
"A106"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 1-metil-piperidin-3-ilmetilo, clorohidrato 
"A107"	{3-[3-(3-Cian-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, diclorohidrato 
"A108"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(2-metoxietoxi)-propilo 
"A109"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-dietilaminopropilo, clorohidrato 
"A110"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-dimetilaminobutilo, clorohidrato 

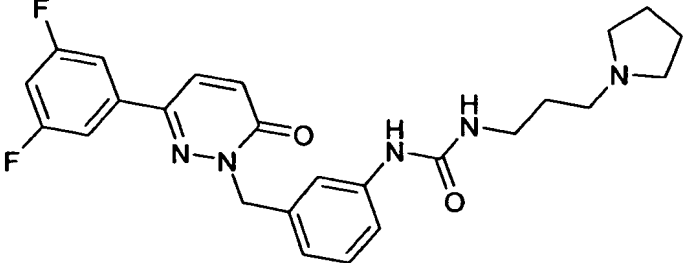
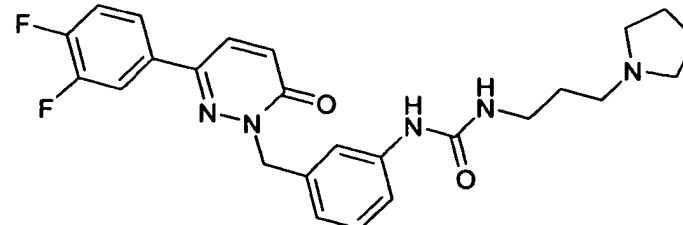
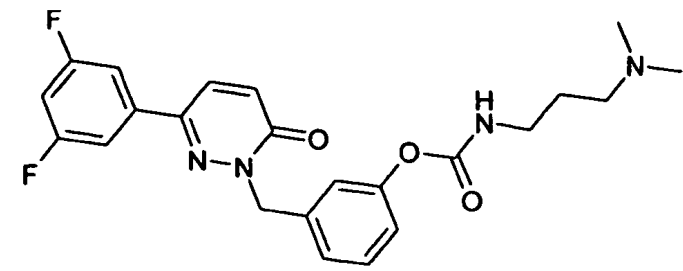
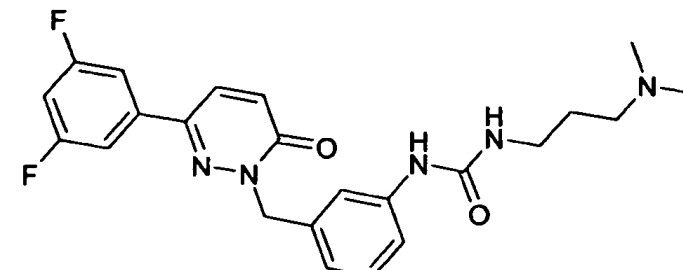
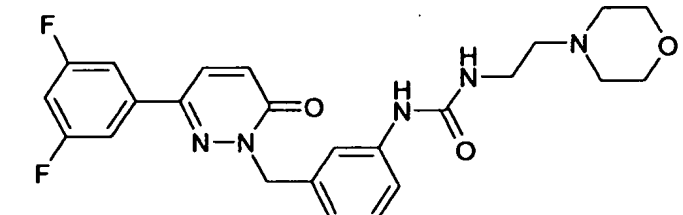
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A111"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(2-metoxietoxi)-propilo 
"A112"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-dimetilaminobutilo, clorohidrato 
"A113"	{3-[6-Oxo-3-(3,4,5-trifluor-fenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-etilo, diclorohidrato 
"A114"	2-(3-Amino-bencil)-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona 
"A115"	2-(3-Amino-bencil)-6-(3,4-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A116"	2-(3-Amino-bencil)-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A117"	2-(3-Amino-bencil)-6-(4-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A118"	3-[1-(3-Amino-bencil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo 
"A119"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-hidroxi-etilo

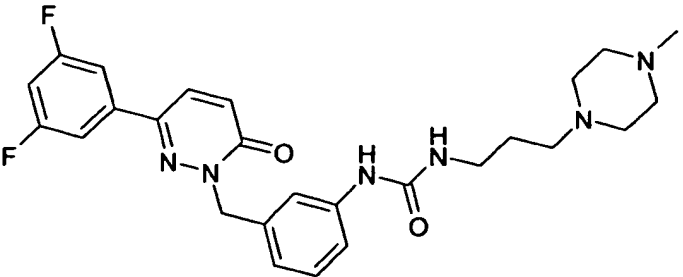
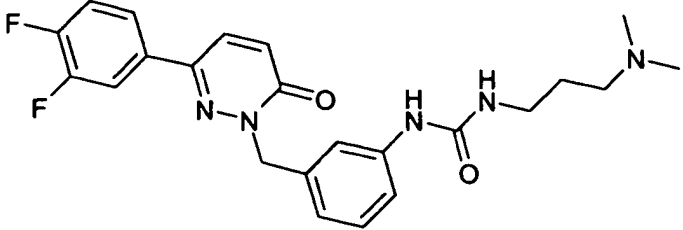
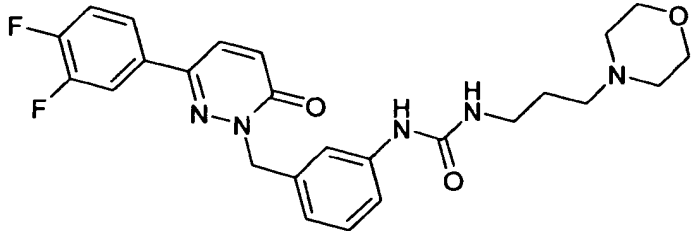
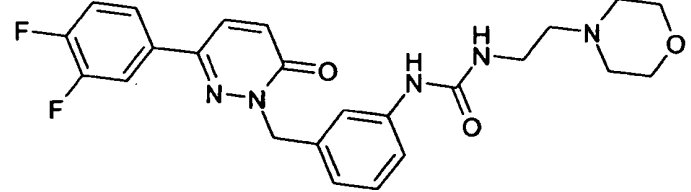
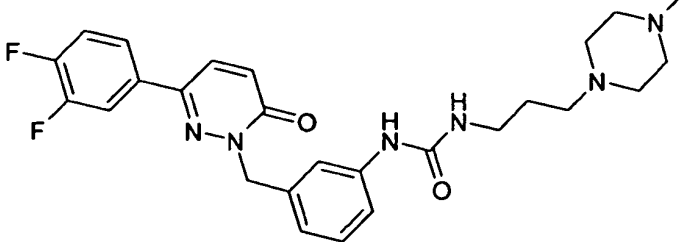
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A120"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-hidroxi-etilo
"A121"	Ácido 3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoico
"A122"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-[3-(5-metil-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona 
"A123"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona 
"A124"	2-Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A125"	2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A126"	2-(1H-Benzimidazol-5-ilmetil)-6-(3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A127"	5-[3-(3-Fluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona
"A128"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-(3-hidroxi-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A129"	1-{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-morfolin-4-il-propil)-urea
"A130"	1-{3-[3-(4-Fluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-urea, clorohidrato 

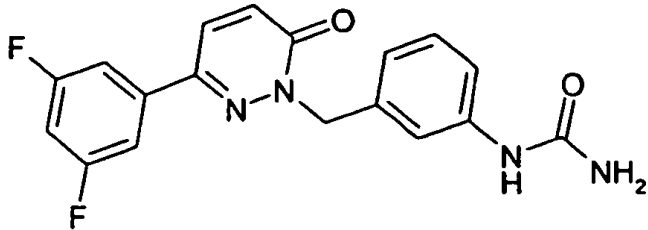
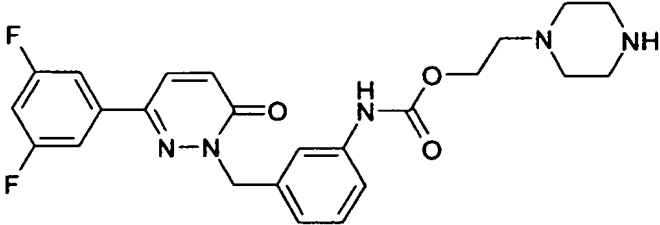
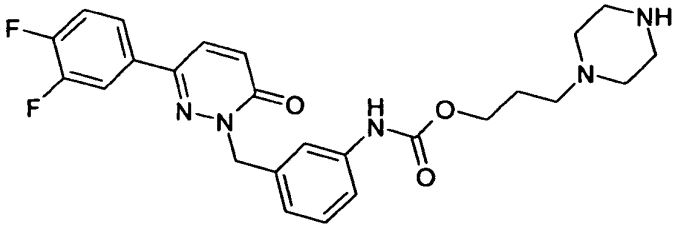
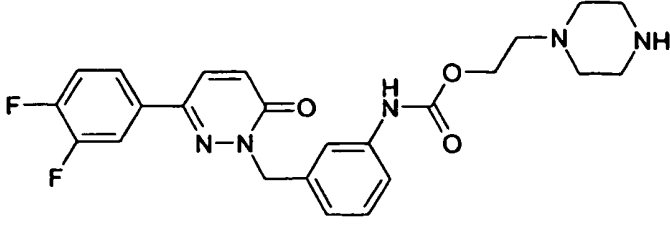
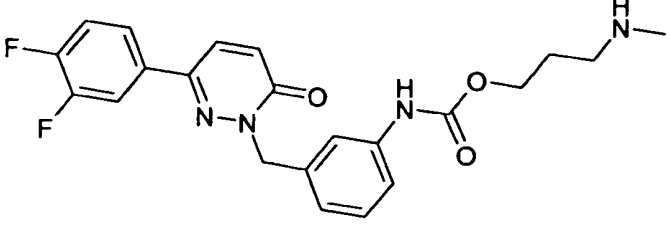
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A131"	1-{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-urea, clorohidrato 
"A132"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-urea, Formiato 
"A133"	(3-Dimetilamino-propil)-carbamato de 3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenilo, clorohidrato 
"A134"	1-{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-dimetilaminopropil)-urea, clorohidrato 
"A135"	1-{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea, clorohidrato 

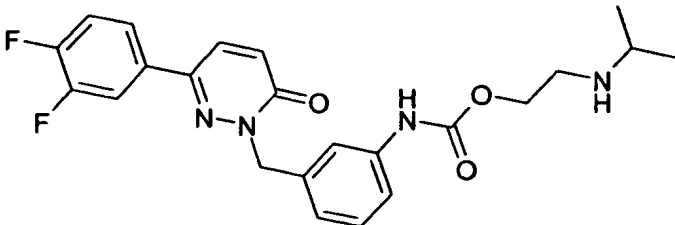
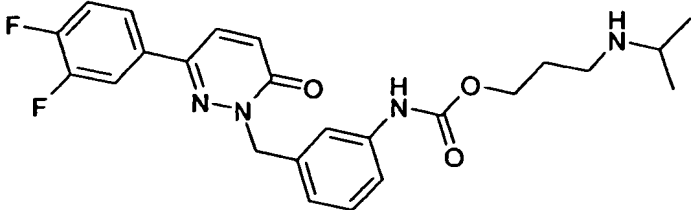
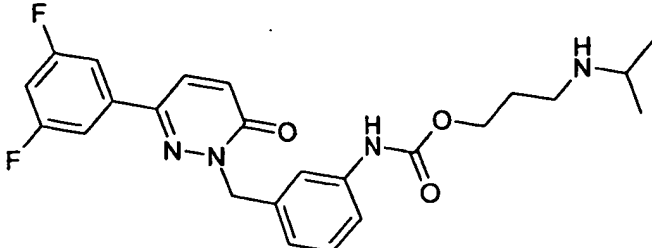
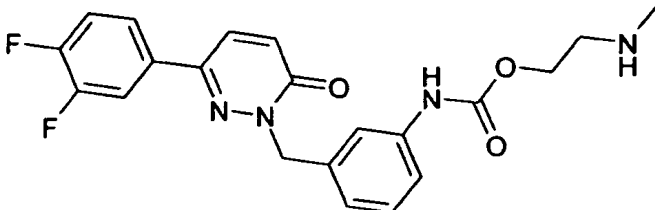
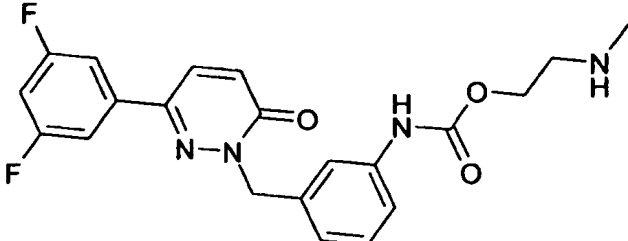
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A136"	1-{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea, clorohidrato 
"A137"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-dimetilaminopropil)-urea, clorohidrato 
"A138"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-urea, clorohidrato 
"A139"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(2-morfolin-4-il-etil)-urea, clorohidrato 
"A140"	1-{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-urea, diclorohidrato 

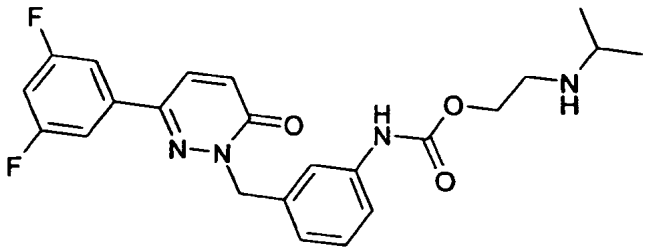
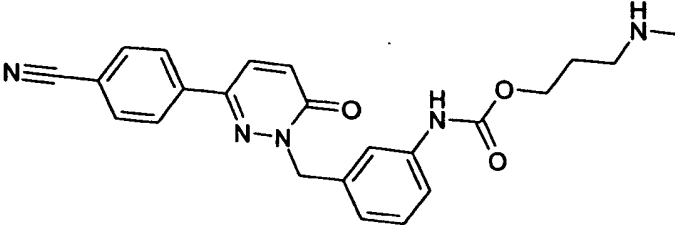
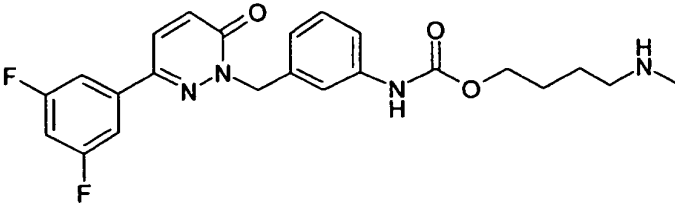
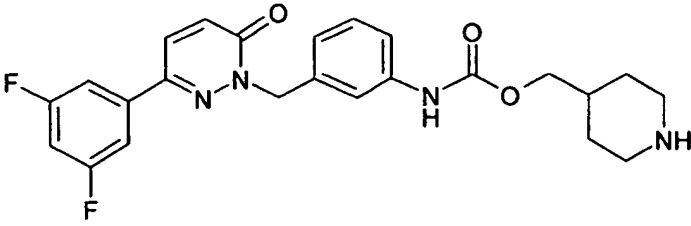
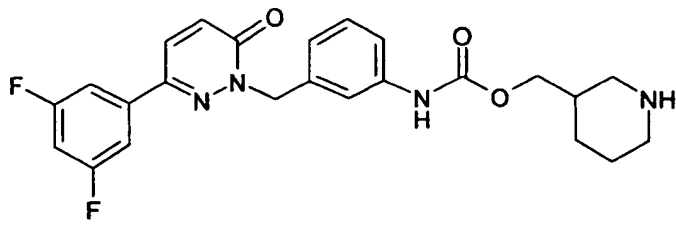
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A141"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-urea 
"A142"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metilaminopropilo
"A143"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-piperazin-1-iletilo, diclorohidrato 
"A144"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-piperazin-1-ilpropilo, diclorohidrato 
"A145"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-piperazin-1-ilpropilo, diclorohidrato
"A146"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-piperazin-1-iletilo, diclorohidrato 
"A147"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metilaminopropilo, clorohidrato 

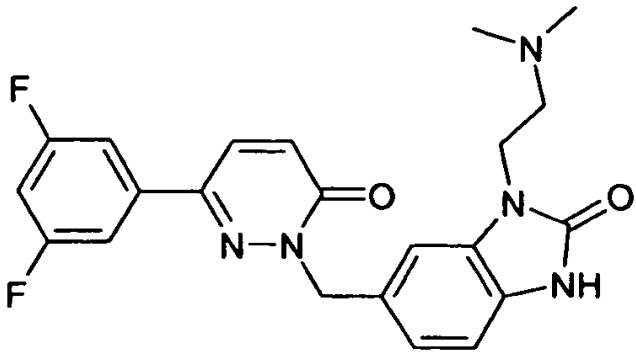
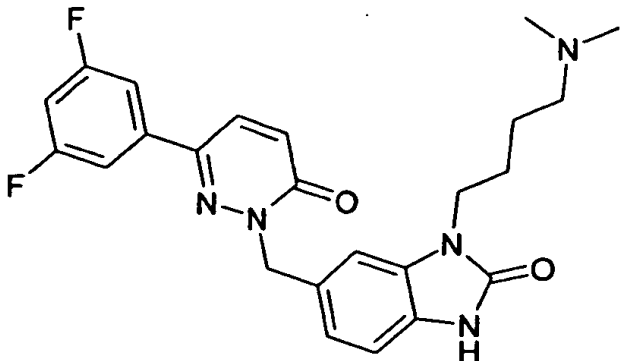
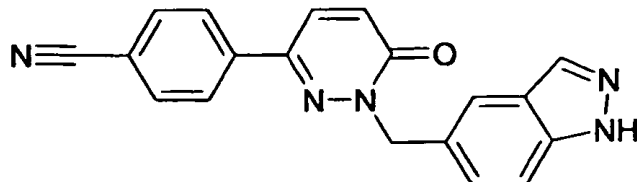
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A148"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-isopropilaminoetilo, clorohidrato 
"A149"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-isopropilaminopropilo, clorohidrato 
"A150"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-isopropilaminopropilo, clorohidrato 
"A151"	{3-[3-(3,4-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-metilaminoetilo, clorohidrato 
"A152"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-metilaminoetilo, clorohidrato 

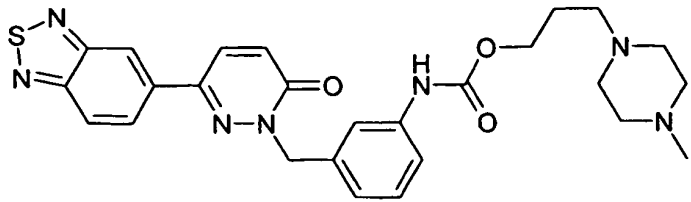
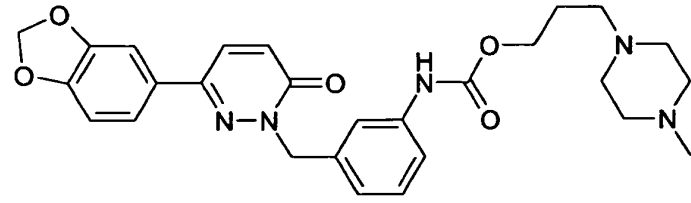
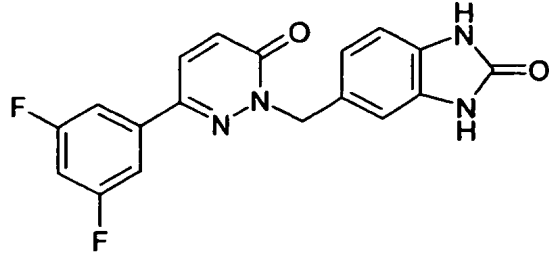
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A153"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 2-isopropilaminoetilo, clorohidrato 
"A154"	{3-[3-(4-Cian-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-metilaminopropilo, clorohidrato 
"A155"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 4-metilaminobutilo, clorohidrato 
"A156"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-piperidin-4-ilmetilo, clorohidrato 
"A157"	{3-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de-piperidin-3-ilmetilo, clorohidrato 
"A158"	6-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1-(3-dimetilamino-propil)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona

(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A159"	6-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1-(2-dimetilamino-etil)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona, clorohidrato 
"A160"	6-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1-(4-dimetilaminobutil)-1,3-dihidrobenzimidazol-2-on, clorohidrato 
"A161"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona
"A162"	4-[1-(1H-Indazol-5-ilmetil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo
	
"A163"	6-(3,5-Difluoro-fenil)-2-(1-oxi-quinolin-6-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona
"A164"	6-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1H-quinolin-2-ona
"A165"	2-(3-Amino-1H-indazol-5-ilmetil)-6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona
"A166"	{3-[3-(3-Carbamoil-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-carbamato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propilo

(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A167"	
"A168"	
"A169"	5-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona 

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

2. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente vehículos y/o adyuvantes.

3. Uso de compuestos según la reivindicación 1 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en donde la enfermedad a tratar es un tumor sólido o un tumor del sistema sanguíneo o inmune.

4. Uso según la reivindicación 3, en donde el tumor sólido proviene del grupo de los tumores del epitelio calloso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

5. Uso según la reivindicación 3, en donde 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.

6. Uso según la reivindicación 3, en donde el tumor sólido proviene del grupo de la adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

7. Uso según la reivindicación 3, en donde el tumor proviene del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

8. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

9. Kit que se compone de paquetes separados de

- 5 (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, y/o de sus solvatos, sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad eficaz de otro principio activo medicamentoso.

Fig. 1

Efecto de "A56" y "A91" en el crecimiento de TPR -Met/NIH 3T3 -células
en ratones desnudos Balb C

Número de células: 4×10^6 células/ratón; fecha de la inyección de células: **30.06.06**

