

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 883**

51 Int. Cl.:
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08773881 .1**
96 Fecha de presentación: **04.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2164844**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2010**

54 Título: **Derivados de pirimidinil-piridazinona**

30 Prioridad:
12.07.2007 DE 102007032507
29.04.2008 WO PCT/EP2008/003473

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

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

72 Inventor/es:
SCHADT, Oliver;
DORSCH, Dieter;
STIEBER, Frank y
BLAUKAT, Andree

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

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

ES 2 388 883 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidinil-piridazinona

Antecedentes de la invención

5 El objeto principal de la presente invención se basa en el descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, principalmente de las tirosina quinasas y/o serina/treonina/quinasas, desempeñan un papel, también a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para tratar enfermedades inducidas por quinasas. La presente
10 invención hace referencia principalmente a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, regulación y/o Modulación de la transducción de señales de Met-quinasa desempeña un papel.

Uno de los mecanismos principales por el que se efectúa la regulación celular consiste en la transducción de señales extracelulares a través de la membrana, las cuales a su vez modulan vías bioquímicas en la célula. La proteína-fosforilación representa un proceso a través del cual se propagan señales intracelulares de molécula a molécula, las cuales dan lugar finalmente a una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales son altamente reguladas y se solapan con frecuencia, tal como se deduce de la presencia de muchas proteína-quinasa
15 como también de fosfatasas. La fosforilación de proteínas se presenta de manera preponderante en los residuos de serina, treonina o tirosina y por esto las proteína-quinasa se clasifican según su especificidad del sitio de fosforilación, es decir de las serina-/ treonina-quinasa y tirosina-quinasa. Puesto que la fosforilación es un proceso ampliamente extendido en las células y puesto que los fenotipos celulares se ven influidos en su mayor parte por la actividad de estas vías, en la actualidad se supone que un número de estados patológicos y/o enfermedades
20 pueden atribuirse a la activación divergente o a las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de cascadas de quinasas. Por consiguiente, se ha prestado una atención considerable a la caracterización de estas proteínas y estos compuestos que son capaces de modular su actividad (véase artículo sinóptico: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

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

30 Otro inhibidor de Met-quinasa para terapia de cáncer se describe por J.G. Christensen et al. in *Cancer Res.* 2003, 63 (21), 7345-55.

Otro inhibidor de tirosina-quinasa para combatir el cáncer está reportado por 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 HGF c-Met. Además, allí se reporta que HGF y Met contribuye de modo considerable al proceso maligno de diversas formas de cáncer, como por ejemplo mieloma múltiple.

35 La síntesis de pequeños compuestos que específicamente inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por las tirosina-quinasa y/o serina-/treonina-quinasa, en particular Met quinasas, es por lo tanto deseable y es un objeto de la presente invención.

40 Se ha encontrado que los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que buena compatibilidad.

En particular, la presente invención hace referencia a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la Met-quinasa, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a métodos para su uso para tratar enfermedades inducidas por Met-quinasa y padecimientos como angiogénesis, cáncer, generación, crecimiento y propagación de tumores, aterosclerosis, enfermedades de los ojos como degeneración de mácula
45 inducida por la edad, neovascularización coroidea y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades metabólicas y del sistema inmune, también enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos, en tal caso también inestabilidad y permeabilidad y similares en mamíferos.

50 Tumores sólidos, principalmente tumores de crecimiento rápido, pueden tratarse con inhibidores de Met-quinasa. Entre estos tumores se cuentan la leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, del

estómago, de la laringe y de los pulmones, entre ellos 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 la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en conexión con actividad de Met-quinasa no regulada o perturbada. Los compuestos también pueden emplearse principalmente en caso del tratamiento de determinadas formas de cáncer. Además, los compuestos pueden usarse con el fin de proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en el caso de ciertas quimioterapias de cáncer existentes o efectos sinérgicos, y/o pueden usarse a fin de restaurar la eficacia de ciertas quimio- y radioterapias existentes.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para aislar y para investigar la actividad o expresión de la Met-quinasa. Además, son adecuados principalmente para usarse en métodos diagnósticos de enfermedades relacionadas 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 xenotrasplante-tumor. Los compuestos de la invención se administran a un paciente con enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para la inhibición del crecimiento de tumores, para disminuir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo del trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejido, etc. Los compuestos presentes son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa aquí, el término "tratar" se usa como referencia tanto a la prevención de enfermedades como también al tratamiento de padecimientos pre-existentes. La prevención de la proliferación se logra administrando los compuestos de la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento de tumores, prevenir el crecimiento metastático, para la reducción de restenosis asociada con la cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa se usan los compuestos para tratar enfermedades permanentes estabilizando los síntomas clínicos del paciente.

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

La susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. De manera típica, se combina un cultivo de las células con un compuesto de la invención en diferentes concentraciones durante un tiempo que alcanza para permitir que los agentes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para hacer ensayos in vitro se usan células cultivadas a partir de una muestra de biopsia. Las células viables que permanecen después del tratamiento se cuentan luego. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, de la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. de manera típica, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular indeseada en el tejido diana mientras permanece la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta que ocurre una reducción considerable, por el ejemplo de al menos, aproximadamente 50 % en la carga celular y puede continuarse hasta que esencialmente ya no se detecten células indeseadas en el cuerpo.

Para identificar una vía de transducción de señales y para detectar interacciones entre diversas vías de transducción de señales, diferentes científicos han desarrollado modelos adecuados o sistemas modelos, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinación de determinadas etapas en la cascada de transducción de señales puede utilizarse diferentes compuestos interactuantes a fin de modular esta señal (por ejemplo Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos para ensayar vías de transducción de señales inducidas por quinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

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

Para la inhibición de inhibidores de quinasa se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de *Scintillation-Proximity* (centelleo por proximidad) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo de *FlashPlate* (placa instantánea) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con γ ATP. Al presentarse un compuesto inhibidor no puede detectarse señal radioactiva o se detecta reducida. Además, son útiles las tecnologías de *Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer* (HTR-FRET) (Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en tiempo, homogénea) y de polarización de fluorescencia (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 específicos (fosfo-AC). El fosfo-AC enlaza solamente el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable por quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado de peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

- 5 Existen muchas enfermedades asociadas con una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Los padecimientos de interés incluyen los siguientes padecimientos pero no se limitan a éstos. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una serie de diversos padecimientos en los que la proliferación y/o migración de células de músculo lisas y/o células de inflamación se presenta en la capa íntima de un vaso, dando lugar a un riego sanguíneo restringido de este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neoíntimas. Entre las enfermedades vasculares de trasplante oclusivas de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, restenosis de trasplante de venas, restenosis de prótesis peri-anastomótica, restenosis después de angioplastia o de colocación de *stents* y similares.
- 10

ESTADO DE LA TÉCNICA

Otros derivados de piridazina se describen como inhibidores de MET-quinasa en WO 2007/065518.

Tiadiazinonas se describen en DE19604388, WO2003/037349 WO2007/057093 y WO2007/057092.

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

Otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune, de enfermedades 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.

- 20 Otras piridazinonas se describen como agentes cardiotónicos en US 4,397,854.

En JP 57-95964 se revelan otras piridazinonas.

El uso de otros inhibidores de MET-quinasa para combatir cáncer se describe en la WO 2007/075567.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención hace referencia a compuestos seleccionados del grupo

No.	Nombre y/o estructura
"A1"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, sulfato
"A2"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, mesilato
"A3"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, besilato
"A4"	6-(1-Metil-1 H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, p-tosilato
"A5"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, fumarato
"A6"	6-(1-Metil-1 H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, maleato
"A7"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, hidrocloreto monohidrato
"A8"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, hidrobromuro
"A9"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, mesilato
"A10"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, besilato
"A11"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, malato

25

(continuación)

No.	Nombre y/o estructura
"A12"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, fumarato
"A13"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, maleato
"A14"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, p-tosilato

5

Así como sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

La expresión "cantidad efectiva" 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 ser humano, que es buscada o pretendida por un investigador o un médico.

15 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia:

Tratamiento de curación mejorado, curación, prevención o supresión de una enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado patológico, de un mal, de un trastorno o de efectos secundarios o también la disminución del progreso de una enfermedad, de un mal o de un trastorno.

20 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" también comprende las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos, por ejemplo de mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Particularmente preferible se trata aquí de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Sales farmacéuticas y otras formas

25 Los compuestos de la invención mencionadas pueden usarse en su forma definitiva no salina. Por otra forma, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia, las cuales pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según procedimientos conocidos en el campo especializado. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la invención se preparan en su mayor parte de modo convencional. Si el compuesto de la invención contiene un grupo de ácido

30 carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para obtener la correspondiente sal de adición de bases. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino-térreo como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las

35 sales de aluminio de los compuestos también pertenecen a éstas. En el caso de determinados compuestos las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos inocuos en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como sulfonatos de alquilo y de monoarilo como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos

40 orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente entre las sales de adición de ácido de los compuestos, aceptables en farmacia se cuentan los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforado, sulfonato de alcanfor, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato,

45 sulfonato de etano, fumarato, galacterato (de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato,

glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-sulfonato de hidroxietano, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, sulfonato de metano, benzoato de metilo, monohidrofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, acetato de fenilo, propionato de 3-fenilo, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa restricción alguna.

Además, entre las sales de bases de los compuestos de la invención se cuentan sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc, lo cual, no obstante, no debe representar restricción alguna. Entre las sales arriba mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metal alcalino, de sodio y de potasio, así como las sales de metal alcalino térreo, de calcio y de magnesio.

Entre las sales de los compuestos que se derivan de bases orgánicas, no tóxicas, aceptables en farmacia, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamin así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual, sin embargo, no debe representar restricción alguna.

Compuestos de la presente invención que contienen grupos nitrogenados básicos pueden cuaternizarse con agentes tales como alquil(C₁-C₄) haluros, 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; haluros de alquilo de C₁₀-C₁₈, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo de C₁-C₄, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden producirse compuestos según la invención, tanto hidrosolubles como oleosolubles.

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

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base 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 de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de base libres se diferencian en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden de otra manera a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se mencionan, las sales de adición de base, aceptables en farmacia, de los compuestos se forman con metales o aminas, como los metales alcalinos y alcalino-térreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, 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 según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual la sal se produce 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 de ácido libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden de otra manera a sus respectivas formas de ácido libres.

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

En referencia a lo dicho arriba, puede verse que la expresión "sal aceptable en farmacia" en el presente contexto puede entenderse como un principio activo que contiene un compuesto en forma de una de sus sales, principalmente en el caso cuando esta forma salina, o alguna otra forma salina del principio activo que haya sido usada antes, confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del principio activo. La forma salina aceptable en farmacia del principio activo también puede conferir a este principio activo solo una propiedad farmacocinética deseada de la cual no disponía antes, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Además son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferible 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y 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 activa por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial tal como se indica arriba o una parte fraccionaria correspondiente de la misma de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse con un método conocido en general en el campo farmacéutico especializado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración a través de cualquier vía adecuada, por ejemplo por vías oral (incluida bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse con todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado combinando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes y el o los adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a 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 espumados; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

De esta manera, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de una tableta o cápsula, los componentes de principio activo pueden combinarse con un excipiente oral, no tóxico y aceptable en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y se mezcla con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo pueden estar presentes un saborizante, un conservante, un agente de dispersión y un colorante.

Las cápsulas se preparan preparando una mezcla de polvo como se describe arriba y envasándola en cubiertas de gelatina. A la mezcla de polvo pueden adicionarse, antes de la operación de envasado, lubricantes y agentes de deslizamiento en forma sólida, como por ejemplo ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol. Asimismo puede adicionarse un desintegrante o solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de las cápsulas.

Además, si se desea o se requiere, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Las tabletas se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulando o prensando en seco, adicionando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo esto en tabletas. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un agente de dilución o una base, tal como se ha descrito arriba, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerante de resorción 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, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y se prensa a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación puede pasarse la mezcla de polvo a través de una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso se generan grumos formados de manera no uniforme que se quiebran en gránulos. Los gránulos pueden engrasarse adicionando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de las tabletas. La mezcla engrasada se comprime luego en tabletas. Los compuestos de la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte, de flujo libre, y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar los pasos de granular y comprimir. Puede estar presente una capa transparente u opaca que se compone de un sellamiento de laca goma, de una capa de azúcar o de material polimérico y de una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes a fin de poder distinguir diferentes unidades de dosificación.

Líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes

- 5 pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden adicionarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílico etoxilados y éter de polioxietileno-sorbitol, agentes conservantes, aditivos de sabor como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, entre otros.
- Las formulaciones de unidad de dosificación para la administración oral también pueden involucrarse opcionalmente en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de modo que se prorrogue o se retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o incrustación de material polimérico en polímeros, cera, entre otros.
- 10 Los compuestos de la invención, así como las sales, los solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de alimentación de liposomas tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de fosfolípidos diferentes como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 15 Los compuestos de la invención así como las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden introducirse usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como excipientes de medicamentos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o poli(óxido de etileno)polilisina, sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados 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), poliolefinas, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 20 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para contacto prolongado, íntimo con la epidermis del receptor. De esta manera el principio activo puede, por ejemplo, entregarse desde el parche por medio de iontoforesis, tal como se ha descrito de manera general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 25 Compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espumas, aerosoles o aceites.
- 30 Para tratamientos de los ojos u otros tejidos, por ejemplo boca y piel, se aplican las formulaciones preferentemente como ungüentos tópicos o cremas. En el caso de la formulación para un ungüento, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Como alternativa el principio activo puede formularse para una crema con una base de crema aceite en agua o una base agua en aceite.
- A las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en los ojos pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, principalmente un solvente acuoso.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o de enemas.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia vehículo es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula en un rango, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, el cual se administra de la manera y el modo en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente, con el polvo, sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrarse como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.
- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o nieblas que pueden generarse mediante diferentes tipos de dosificadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- Las formulaciones adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, espumas o formulaciones en spray.
- 50 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen soluciones inyectables acuosas y no acuosas, estériles, que contienen antioxidantes, búfer (amortiguador de pH), 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 contenedores de dosis sencilla o dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales sellados, y almacenarse en estado seco por congelación (liofilizado), de tal manera que solo se requiera la adición de líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y las suspensiones inyectables preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas.

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

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención depende de una serie de factores, incluso por ejemplo de la edad y del peso del animal, del estado patológico exacto, de la necesidad de tratamiento, así como de la gravedad, de la naturaleza de la formulación y de la vía de administración, y se establece en últimas por parte del médico o veterinario tratante. No obstante, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típico 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 cuyo caso esta cantidad puede darse como dosis sencilla por día o más usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis total diaria es igual. Una cantidad de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse per se como fracción de la cantidad efectiva del compuesto de la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos arriba mencionados.

Son objeto de la invención otros medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos otro principio activo medicamentoso.

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

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y/o de sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

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

El kit contiene recipientes como cajetillas o cajas, viales individuales, bolsas o ampollas. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un principio activo medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

USO

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

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

Asimismo está comprendido el uso de los compuestos de la invención según la reivindicación 1 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 de los ojos como la vascularización de retina, la retinopatía diabética, la degeneración de la mácula inducida por la edad y similares.

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

5 Asimismo está comprendido el uso de los compuestos de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por tirosinaquinasa o de un mal inducido por tirosina-quinasa en un mamífero, en este método se administra a un mamífero enfermo que necesita un tratamiento de este tipo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el experto en la materia sin gran esfuerzo.

10 La presente invención comprende también el uso de los compuestos de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de vascularización de retina.

También son parte de la invención métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades en los ojos tales como retinopatía diabética y degeneración de la mácula inducida por la edad. El uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y tipos tardíos de reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas de grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitis, también cae dentro del alcance de la presente invención.

15 La expresión "enfermedades o padecimientos inducidos por tirosina-quinasa" hace referencia a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más tirosina-quinazas. Las tirosina-quinazas participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señales de diversas actividades celulares, entre ellas proliferación, adhesión y migración así como diferenciación. Entre las enfermedades que se asocian con la actividad de tirosina-quinasa 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 mácula inducida por la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer, principalmente de tumores de rápido crecimiento.

De esta manera, es objeto de la invención el uso de compuestos según la invención así como de sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinazas desempeña un papel.

30 En este caso se prefiere la Met-quinasa.

Se prefiere el uso de compuestos de la invención así como de sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades que se ven afectadas induciendo las tirosina-quinazas usando compuestos según la reivindicación 1.

35 Particularmente se prefiere el uso para preparar un medicamento para tratar enfermedades que se ven influenciadas inhibiendo Met-quinasa usando compuestos de la invención según la reivindicación 1. Principalmente se prefiere el uso para tratar una enfermedad, en cuyo caso la enfermedad es un tumor sólido.

40 El tumor sólido se selecciona preferentemente del grupo de tumores de los pulmones, del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del 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.

El tumor sólido se selecciona además, preferentemente, del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmones de pequeñas células, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

45 Además se prefiere el uso para tratar un tumor del sistema sanguíneo y del sistema inmune, preferentemente para tratar un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda Y/O leucemia linfática crónica.

Los compuestos de la invención revelados pueden administrarse en conexión con otros agentes terapéuticos, incluidos agentes anticáncer. Tal como aquí se usa, la expresión "agente anticáncer" hace referencia a cada agente que se administra 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 una operación convencional o radioterapia o quimioterapia. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de medios antitumorales:

- 5 (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/dañinos de ADN y combinaciones de los mismos, tal como en la oncología medicinal, como medios de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, nitrógeno mostaza, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, tales como fluoropirimidinas, como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina-arabina, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, vinca-alcálidos, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter);
10 inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes diferenciadores de células (por ejemplo ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
- 15 (ii) agentes citostáticos, como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), 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, leuprorelina y buserelina), progesteroas (por ejemplo, megestrolacetato), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasterid;
- 20 (iii) agentes que inhiben la invasión de células de cáncer (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función de receptor uroquinasa-activador de plasminogen);
- 25 (iv) Inhibidores de la función de factor de crecimiento; por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de 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 e inhibidores de serina / treonina-quinasa-I, por ejemplo inhibidores de la familia epidérmica del factor de crecimiento (por ejemplo, inhibidores de las tirosina-quinasa de la familia de EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina-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-fluorofenilo)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina-4-amina (CI1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento que
30 proviene de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;
- 35 (v) agentes antiangiogénicos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento celular endotelial vascular Bevacizumab [Avastin™], compuestos como los revelados en las solicitudes internacionales de patente publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomid, inhibidores de la función integrina- $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- 40 (vi) agentes de daño vascular, como combretastatina A4 y compuestos revelados en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 45 (vii) Terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas contra las dianas listadas previamente, como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- 50 (viii) Inserciones de terapia génica, incluidos, por ejemplo, inserciones para reemplazar genes aberrantes, como p53 aberrante o BRCA1 modificado o BRCA2, inserciones de GDEPT (*gene-directed enzyme pro-drug-Therapie*), tales como aquellos que usan citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, así como inserciones para elevar la tolerancia del paciente frente a la quimioterapia o radioterapia, como terapia de *Multi-Drug-Resistance-Gen*; y
- 45 (ix) Inserciones de inmunoterapia, incluidas, por ejemplo, inserciones ex-vivo e in-vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, como transfección con citoquinas, como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos, inserciones para reducir la anergia de la célula T, inserciones usando células inmunes transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, inserciones usando líneas de células tumorales transfectadas con citoquina e inserciones usando anticuerpos anti-idiotípicos.
- 50 Preferiblemente, pero no exclusivamente, se combinan los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la invención.

Tabla 1.		
Agente de alquilación	Ciclofosfamida Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexametilmelamina Thiotepa Clorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinfosfat Meclorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Spiroplatino Carboxiftalato de platino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthe BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicin
	5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicitidina Metotrexat Idatrexate	Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hidroxiurea Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid o Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Etil-10-Hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamicin-Analagon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma-Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales-antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina I Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Therarubicina Idarubicina Rubidazon Plicamicin Porfiomicina Cianomorfolinodoxorubici Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

Tabla 1 (continuación)		
Agentes antimicóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa)	SB 408075 (GlaxoSmithKlin) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai)
	Mivobulin (Wamer-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone)	Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik)
	BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA-Antagonistas	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Thimectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanin (Paligent)
Inhibidores de famesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifamib (Johnson & Johnson) Perillilalkohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Tabla 1. (continuación)		
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa	Neovastat (Aetema Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Inhibidores de ribonucleosidredu sa	Marimastat (British Biotech) Galimaltolato (Titan) Triapin (Vion)	Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)

Tabla 1 (continuación)		
alfa-agonistas / antagonistas de TNF	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immunomoduladores	Interferón Oncófagos (Antigenics) GMK (Progenics) Adenocarcinoma-Vacuna (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Vacunas (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVa:	Dexosom-Terapia (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilöstradiol Clortrianisen Idenestrol Hidroxiprogesterona caproato Medroxiprogesterona Testosterona Testosterona propionato Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxiöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologie: Motexafin-Gadolinium (Pharmaciclics)	Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda) Lutecio-Texafirina (Pharmaciclics) Hipericin

Tabla 1 (continuación)		
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes diferentes	SR-27897 (CCK-A-Inhibidor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (ciclíco-AMP agonista, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibidor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibidor, Iv: Medical) P54 (COX-2-Inhibidor, Phitopharm) CapCell™ (CIP450- Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3-antagonista, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrir Inhibidor, Apton) Efaproxiral (Oxygenador, Alle Therapeutics) PI-88 (Heparanasa-Inhibidor Progen) Tesmilifen (Histamina-antagonista, YM BioSciences) Histamina (Histamina-H2-Receptor-agonista, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-Inhibidor, Ribapharm) Cilengitid (Integrin-Antagoni Merck KGaA) SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR-quinasa-Inhibidor, Wyeth)	BCX-1777 (PNP-Inhibidor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonucleasa-estimulante, Alfacell) Galarubicin (RNA-Inhibidor de síntesis, Dong-A) Tirapazamin (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (Reductor, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibidor, Encore) 3CPA (NF-kappaB-Inhibidor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamin-D-Receptor-agonista, Leo) 131-I-TM-601 (DNA-Antagonista, TransMolecular) Eflomithin (ODC-Inhibidor, ILEX Oncology) Minodronsäure (Osteoclasto Inhibidor, Yamanouchi) Indisulam (p53-Stimulans, Eisai) Aplidin (PPT-Inhibidor, PharmaMar) Rituximab (CD20-Antikörpe Genentech) Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst) PG2 (reforzador de hematopoyesis,

Tabla 1 (continuación)		
	Exisulind (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways) (PDE-V-Inhibidor, Co Pathways) AG-2037 (GART-Inhibidor, Pfizer) WX-UK1 (Plasminogenactivador-Inhibidor, Willex) PBI-1402 (PMN-estimulante, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (Proteasom- Inhibidor, Millennium) SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma) TLK-286 (Glutathione-S- Transferasa-Inhibidor, Telik) PT-100 (Factor de crecimiento-, Agonista Point Therapeutics) Midostaurin (PKC-Inhibidor, Novartis) Bryostatin-1 (PKC-Stimulans GPC Biotech) CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (Promotor de apoptosis) Salmedix) Ceflatonin (Promotor de apoptosis, ChemGenex)	Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan- CP-461 enjuague oral Endo) Triacetiluridin (Uridin-Prodr Wellstat) SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience) TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix) PCK-3145 (Promotor de apoptosis, Procion) Doranidazol (Promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, ácido trans-retinoico (Differentiator, NIH) MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA) Apomin (Promotor de apoptosis ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose-Fördere Bioniche) Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche) Bristollicin (Promotor de apoptosis, Pharmacia)
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfan Ifosfamida Melfalan Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinfosfat Meclorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Spiroplatino Carboxiftalato de platino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthe BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex

Tabla 1 (continuación)		
	Gemcitabino Capecitabino 5-Fluoruracil Floxuridino 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabino Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de Topoisomerasa	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid o Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Etil-1 0- hidroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharma) Rebeccamicin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatacan (Sigma-Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales antibióticos	Dactinomycin (Actinomycin I) Doxorubicin (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicin) Epirubicina Therarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicin Porfomicina	Amonafid Azonafid Anthrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Bleomicinsulfat (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bloomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorubici Mitoxantron (Novantron)	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina	SB 408075 (GlaxoSmithKlin E7010) (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF)

Tabla 1 (continuación)		
	Dolastatina 10 (NCI) Rhizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881 A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophicina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatina-10 (Nrh) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de Aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de Timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida ((Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Thimectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) 06-Bencilguanin (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafamib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifamib (Johnson & Johnson) alcohol perílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)

Tabla 1 (continuación)		
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleosidorreductasa	Neovastat (Aetema Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galio altolato (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alpha- Agonistas/Antagonistas	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endotelina-A-Receptor- Antagonistas	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Immunomoduladores	Interferón Oncófagos (Antigenics) GMK (Progenics) Adenocarcinoma-Vacuna (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Vacunas (CTL Immuno) Melanom-Vacuna (CTL Immuno)	Dexosom-Terapia (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Aletin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
	p21-RAS-Vacuna (GemVa:	
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clortrianisen Idenestrol Hidroxiprogesterona caproato Medroxiprogesterona Testosterona Testosterona propionato Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxiöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologie: Motexafin-Gadolinio (Pharmaciclics)	Pd-Bacteriofeoforbid (Yeda) Lutecio-Texaphirin (Pharmaciclics) Hipericina

Tabla 1 (continuación)		
Inhibidores de tirosin-quinasas	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	
Diferentes agentes	SR-27897 (CCK-A-Inhibidor Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (ciclíco-AMB Agonista, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibidor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibidor, Iv Medical) P54 (COX-2-Inhibidor, Phitopharm) CapCell™ (CIP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3-Antagonista, GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (Gastrilnhibidor, Aphthon) Efaproxiral (Oxygenator, All Therapeutics) PI-88 (Heparanasa-Inhibidor Progen) Tesmilifen (Histamina-Antagonista, YM BioScience) Histamina (Histamina-H2- Receptor-Agonista, Maxim) Tiazofurin (IMPDH-Inhibidor Ribapharm) Cilengitid (Integrina-Antagonista, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1-Antagonista, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (Inhibidor mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (PDE-V-Inhibidor, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V-Inhibidor, C Pathways) AG-2037 (GART-Inhibidor, Pfizer BioScience)	BCX-1777 (PNP-Inhibidor, BioCryst) Ranpimase (Ribonucleasa-estimulantes, Alfacell) Galarrubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (reductor SRI International) N-Acetilcisteína (Reductor, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibidor, Encore) 3CPA (NF-kappaB-Inhibidor, Active Biotech) Seocalcitol (Vitamina-D-Receptor-Agonista, Leo) 131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular) Eflomithin (ODC-Inhibidor, IL Oncology) ácido minodróico (Osteoclaste Inhibidor, Yamanouchi) Indisulam (p53-estimulante, Eisai) Aplidina (PPT-Inhibidor, PharmaMar) Rituximab (CD20-Anticuerpos Genentech) Gemtuzumab (CD33-Anticuerpos, Wyeth Ayerst) PG2 (Reforzador de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (Triclosan-enjuague oral, Endo) Triacetiluridin (Uridin-Prodrú, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature)

Tabla 1 (continuación)		
	WX-UK1 (Plasminogenactivador-Inhibidor, Willex) PBI-1402 (PMN-estimulante, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (Proteasoma- Inhibidor, Millennium) SRL-172 (célula T -estimulante, SR Pharma) TLK-286 (Glutathione-S- Transferasa-Inhibidor, Telik; PT-100 (Factor de crecimiento-Agonista, Point Therapeutics Midostaurin (PKC-Inhibidor, Novartis) Bryostatin-1 (PKC-estimulante GPC Biotech) La CDA-II (Promotor de apoptosis Everlife) SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonin (Promotor de apoptosis, ChemGenex)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion) Doranidazol (Promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico Leo) ácido trans-retinoico (Differentiator, NIH) MX6 (Promotor de apoptosis MAXIA), Apomin (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocinin (Promotor de apoptosis Bioniche) Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, Roche) Brostallicin (Promotor de apoptosis, Pharmacia)

Un tratamiento común de este tipo puede lograrse con la ayuda de dosificación simultánea, consecutiva o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de la invención.

5 ENSAYOS

Los compuestos descritos en los ejemplos se probaron en los ensayos descritos abajo y se encontró que presentan un efecto inhibidor de la quinasa. Otros ensayos son conocidos de la bibliografía y pueden realizarse fácilmente por parte del técnico 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 Met quinasa

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

Para medir la actividad de quinasa puede acudir a diferentes sistemas de medición disponibles. En el caso del método de proximidad por centelleo (*Scintillation-Proximity*) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), de *FlashPlate* o del ensayo de enlace de filtro se mide la fosforilación radioactiva 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 radiactiva o es detectable de manera reducida. Además, son útiles las tecnologías de *Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer* (HTR-FRET) y de polarización por fluorescencia (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 específicos (fosfo-AC). El fosfo-anticuerpo enlace solo el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable con un segundo anticuerpo conjugado de peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Método Flashplate (Met quinasa):

Como placas de ensayo sirven placas de microtitulación de 96 cavidades (96-well) Flashplate® de la empresa Perkin Elmer (No. de catálogo SMP200). A la placa de ensayo se aplican mediante pipeta los componentes de la reacción de quinasa descrita abajo.

La Met quinasa y el sustrato poli Ala-Glu-Lys-Tir, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban por 3 horas con ^{33}P -ATP marcado radioactivamente en presencia y ausencia de sustancia de ensayo en un volumen total de 100 μl a temperatura

ambiente. La reacción se detiene con 150 µl de una solución de EDTA de 60mM. Después de la incubación por otros 30 minutos a temperatura ambiente se extraen por succión los sobrenadantes y los pozos (*wells*) se lavan tres veces cada vez con 200 µl de solución de NaCl de 0,9%. La medición de la radioactividad enlazada se efectúa por medio de un aparato de medición de centelleo (Topcount NXT, Perkin-Elmer). Como valor completo se usa la reacción de quinasa libre de inhibidor. Este debe encontrarse aproximadamente en el rango de 6000-9000 cpm. Como valor nulo farmacológico se usa estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. Una determinación de valores de inhibición (IC₅₀) se efectúa usando el programa RS1_MTS.

Condiciones de reacción de quinasa por pozo (*well*):

30 µl de búfer (amortiguador de pH) de ensayo

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

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

50 µl de mezcla de Met quinasa/sustrato en búfer de ensayo; (10 ng de enzima/cavidad, 50 ng de pAGLT/*cavidad*)

Soluciones utilizadas:

- búfer de ensayo:

15 HEPES de 50 mM

Cloruro de magnesio de 3 mM

Ortovanadato de sodio de 3 µM

Cloruro de manganeso (II) de 3 mM

Ditiotreitol (DTT) de 1 mM

20 pH= 7,5 (ajustar con hidróxido de sodio)

- Solución para parar:

Titriplex III (EDTA) de 60 mM

- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met quinasa: Upstate, No. de catálogo 14-526, stock 1 µg/10 µl; actividad espec. 954 U/mg;

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

Ensayos in vivo (FIG. 1/1)

Proceso experimental: ratones hembras Balb/C (criador: Charles River Wiga) al llegar estaban en una edad de 5 semanas. Se aclimataron por 7 días a nuestras condiciones de mantenimiento. Después a cada ratón se inyectaron subcutáneamente 4 millones de células de TPR-Met / NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca++ ni Mg++). Después de 5 días se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos de tal modo que cada grupo de 9 ratones tenía un volumen de tumor promedio de 110 µl (rango: 55 - 165). Al grupo de control se administraron diariamente 100 µl de vehículo (0,25 % de metilcelulosa / búfer de acetato de 100 mM, pH 5.5), y a los grupos de tratamiento se administraron diariamente 200 mg/kg de "A56" o "A91" disueltos en el vehículo (Volumen asimismo de 100 µl / animal) por medio de sonda gástrica. Después de 9 días los controles tenían un volumen promedio de 1530 µl y el ensayo se terminó.

35 Medición del volumen de tumor: la longitud (L) y el ancho (B) se midió con un pie de rey y el volumen del tumor se calculo según la fórmula $L \times B \times B / 2$.

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

Los compuestos "A18" y "A22" presentan acción antitumoral convincente.

- 5 Previa y posteriormente todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplo "procesamiento usual" significa: se adiciona agua, en caso de requerirse, según la composición del producto final, si se requiere, se ajusta el pH a valores 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 en 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⁺

FAB (*Fast Atom Bombardment*) (M+H)⁺

ESI (*Electrospray Ionization*) (M+H)⁺

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

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

FAB (*Fast Atom Bombardment*) (M+H)⁺

ESI (*Electrospray Ionization*) (M+H)⁺

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

- 15 Análisis de HPLC/MS

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

Análisis de HPLC (método A)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

- 20 Flujo: 2 ml/min

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

Solvente B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido trifluoroacético

Gradiente 5 min

0-4 min: 99:1 → 1:99

- 25 4-5 min: 1:99 - 1:99

Análisis de HPLC (método B)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Flujo: 4 ml/min

Solvente A: H₂O + 0,05 % HCOOH

- 30 Solvente B: Acetonitrilo + 10 % Solvente A

Gradiente 8 min

0-1 Min: 99:1 → 99:1

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

7-8 min: 1:99 → 1:99

Análisis de HPLC (método C)

Rata de flujo: 2 ml/min

99:01 - 0:100 de agua + 0.1 % (Vol.) de TFA: acetonitrilo + 0.1 % (Vol.) de TFA

5 0.0 a 0.2 min: 99:01

0.2 a 3.8 min: 99:01 → 0:100

3.8 a 4.2 min: 0:100

Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, diámetro interno 3 mm, longitud de onda: 220nm

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

10 Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

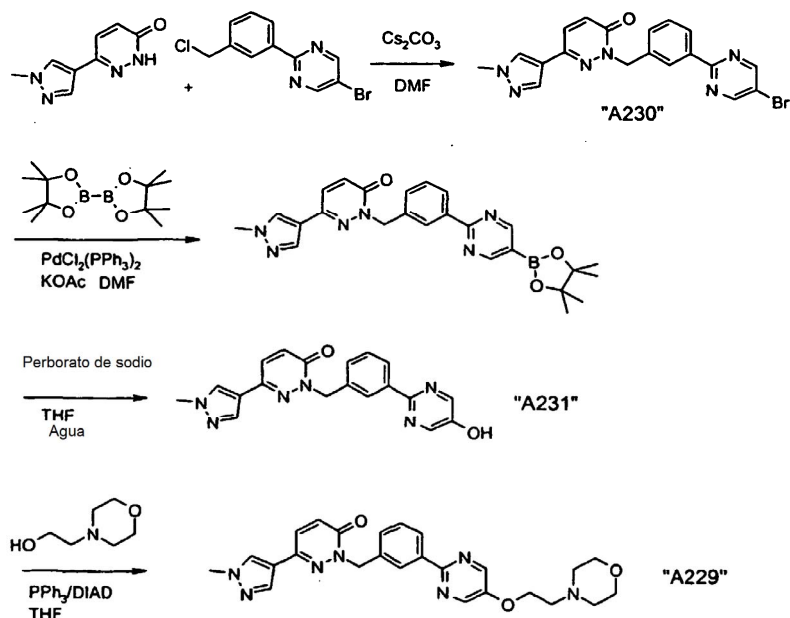
La preparación de los compuestos

6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A229"),

2-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A230") y

2-[3-(5-Hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona ("A231")

15 Se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



Una suspensión de 7.68 g (43.6 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 90 ml de DMF se mezcla con 12.4 g (43.6 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina y 14.2 g (43.6 mmol) de carbonato de cesio y se revuelve por 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte a 400 ml de agua. El precipitado generado se retira por filtrado con succión, se lava con agua y se seca al vacío; 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillo-marrón; F. 184° C; ESI 423, 425.

Una suspensión de 14.0 g (33.0 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 65 ml de DMF se mezcla con 10.9 g (42.9 g) de bis(pinacolato)diboro y 9.72 g (99.0 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo nitrógeno a 70° C. Después de revolver por 15 minutos a esta temperatura se adicionan 695 mg (0.99 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y la mezcla de reacción se revolvió por 18 horas a

70°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se adiciona agua y diclorometano, se filtra sobre kieselgur y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y el residuo se recrystaliza desde 2-propanol: 6-(1-Metil-1H-pirazo)-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona como cristales grises; F. 204° C;

- 5 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.34 (s, 12H), 3.87 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1 H), 8.21 (s, 1H). 8.35 (m, 1H). 8.45 (bs, 1H). 9.01 (s, 2H).

- 10 A una suspensión de 13.4 g (28.4 mmol) de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona en 55 ml de THF y 55 ml de agua se adicionan por porciones bajo enfriamiento con hielo 8.50 g (85.1 mmol) de perborato de sodio y se revolvió por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con succión sobre kieselgur. El filtrado se concentra al vacío a cerca de la mitad del volumen original y se lleva a un pH de 1 con ácido clorhídrico de 2 N. El precipitado generado se filtra con succión, se lava con agua y se seca al vacío: 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona como cristales de ligero color beige; F. 239° C; ESI 361.

- 15 A una suspensión de 360 mg de (1.00 mmol) 2-[3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de THF se adicionan consecutivamente 394 mg (1.50 mmol) de trifenilfosfina y 242 µl (2.00 mmol) de 4-(2-hidroxietil)morfolina. Luego, se adicionan a gotas, lentamente, enfriando con hielo, 294 µl (1.50 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La solución generada se revolvió por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora al vacío y el residuo se disuelve en 2-propanol. El sólido generado después de algún tiempo se filtra con succión, se lava con 2-propanol y éter ter.-butilmetílico y se seca al vacío: 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A229") como cristales incoloros; F. 134° C; ESI 474;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2.48 (m, 4H), 2.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.43 (dt, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1 H), 8.21 (s, 1H). 8.22 (dt, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.64 (s, 2H).

Formando la sal a partir de "A229" se obtiene el p-toluenosulfonato y el fosfato.

- 25 De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos en condiciones estándar

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A232"	6-(1 -Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, Hidrocloruro (de "A229")	474
"A236"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, dihidrocloruro (de "A229")	474

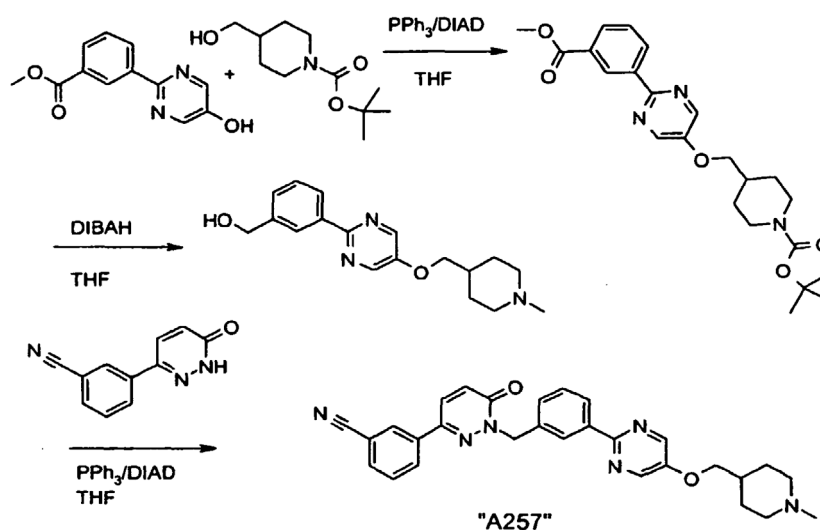
Ejemplo 2

De manera análoga al ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos en condiciones estándar

"A1"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, sulfato
"A2"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, mesilato
"A3"	6-(1-metil-1H-pirazo)-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, besilato
"A4"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, p-tosilato
"A5"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, fumarato
"A6"	6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-on. Maleato

- 30 **Ejemplo 3 (ejemplo de comparación)**

La preparación del compuesto 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo ("A257") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



A una suspensión de 13.0 g (56.5 mmol) de éster metílico de ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico y 13.4 g (62.1 mmol) de N-Boc-piperidinmetanol en 115 ml de THF se adicionan 17.7 g (67.8 mmol) de trifenilfosfina y se enfría a 5° C. A la suspensión mantenida a esta temperatura se adicionan a gotas, revolviendo durante 45 minutos 13.3 ml (67.8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se revuelve por 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se adicionan otros 22.2 g (84.7 mmol) de trifenilfosfina y 16.6 ml (84.7 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El sólido generado se filtra con succión, se lava con éter dietílico y se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: éster ter-butílico de ácido 4-[2-(3-metoxycarbonil-fenil)pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico como cristales de color amarillo limón; F. 166° C; ESI 428.

A una suspensión de 1.71 g (3.99 mmol) de éster ter-butílico de ácido 4-[2-(3-metoxycarbonil-fenil)pirimidin-5-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico en 20 ml de THF se adicionan a gotas bajo nitrógeno 25 ml (25 mmol) de una solución de 1 M de hidruro de diisobutil-aluminio en THF. La mezcla de reacción se revuelve por 1 hora a temperatura ambiente y se mezcla con 1 ml de una solución saturada de sulfato de sodio. El precipitado generado se filtra con succión y se lava con THF y 2-propanol caliente. El filtrado se evapora y se recrystaliza a partir de éter ter.-butilmetílico: {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como cristales color beige; F. 175° C; ESI 314.

A una solución de 313 mg (1.00 mmol) de {3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 2 ml de THF se adicionan consecutivamente 264 mg (1.30 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo y 397 mg (1.5 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se enfría en baño de hielo y a gotas se adicionan revolviendo 294 µl (1.5 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol. Las fracciones que contienen el producto se juntan, se evaporan, el residuo se digiere con éter ter.-butilmetílico, se filtra con succión y se seca al vacío: 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo como cristales incoloros; F. 177 °C; ESI 493;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.33 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.16 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.49 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.24 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.64 (s, 2H).

Mediante formación de sal, se obtiene a partir de "A257" el hemisulfato, citrato, tartrato, sulfato, succinato e hidrocioruro.

Ejemplo 4

De manera análoga al ejemplo 3, en condiciones estándar se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
"A7"	1 g de "A257" en 150 ml de acetona se mezcla con 2,233 ml de ácido clorhídrico de 1 N, en cuyo caso se genera una solución transparente. Se filtra, se revuelve por 16 h a temperatura ambiente y	

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺
	se separa el producto precipitado 3-(1-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, hidrocloreuro monohidrato ("A7").	
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 10,374 (sb, 1 H), 8,658 (s, 2H), 8,381 (m, 2H), 8,243 (m, 2H), 8,175 (d, 1 H), 7,932 (d, 1H), 7,723 (t, 1H), 7,495 (m, 2H), 7,163 (d, 1H), 5,452 (s, 2H), 4,095 (d, 1H), 3,440 (m, 2H), 2,723 (s, 3H), 2,058 (m, 1 H), 1,982 (m, 2H), 1,613 (m, 2H); análisis elemental: Medido Referencia C=63,6% C=63,7% H=5,6% H=5,7% N=15,2% N=15,4% O=8,9% O=8,8% Cl=6,0% Cl=6,5%		
"A8"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, Hidrobromuro	
"A9"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, mesilato	
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9,309 (sb, 1H), 8,654 (s, 2H), 8,380 (m, 2H), 8,246 (m, 2H), 8,174 (d, 1 H), 7,929 (d, 1H), 7,720 (t, 1 H), 7,493 (m, 2H), 7,160 (d, 1H), 5,449 (s, 2H), 4,102 (d, 2H), 3,482 (m, 2H), 2,993 (m, 2H), 2,783 (s, 3H), 2,352 (s, 3H), 1,973 (m, 3H), 1,551 (m, 2H)		
"A10"	3-(1-{3-[5-(1-Metil)-pipendin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, besilato	
"A11"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, malato	
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8,654 (s, 2H), 8,375 (m, 2H), 8,237 (m, 2H), 8,167 (d, 1H), 7,927 (d, 1H), 7,719 (t, 1H), 7,491 (m, 2H), 7,157 (d, 1H), 5,447 (s, 2H), 4,087 (d, 2H), 3,977 (m, 2H), 3,195 (d, 2H), 2,585 (m, 2H), 2,545 (s, 3H), 2,356 (m, 1H), 1,947 (m, 1H), 1,896 (m, 2H), 1,466 (m, 2H)		
"A12"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, fumarato	
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8,654 (s, 2H), 8,377 (m, 2H), 8,218-8,250 (m, 2H), 8,167 (d, 1H), 7,926 (d, 1H), 7,716 (t, 1H), 7,476-7,489 (m, 2H), 7,156 (d, 1H), 6,546 (s, 2H), 5,445 (s, 2H), 4,062 (d, 2H), 3,019 (d, 2H), 2,365 (s, 3H), 2,273 (t, 2H), 1,807-1,890 (m, 3H), 1,386-1,462 (m, 2H)		
"A13"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, maleato	
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9,451 (sb, 1H), 8,655 (s, 2H), 8,379 (m, 2H), 8,248 (m, 2H), 8,170 (d, 1 H), 7,930 (d, 1 H), 7,719 (t, 1 H), 7,493 (m, 2H), 7,160 (d, 1H), 6,032 (S), 5,450 (s, 2H), 4,120 (d, 2H), 3,442 (m, 2H), 2,990 (m, 2H), 2,764 (s, 3H), 2,026 (m, 3H), 1,571 (m, 2H)		
"A14"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, p-tosilato	
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,117 (sb, 1H), 8,651 (s, 2H), 8,375 (m, 2H), 8,240 (m, 2H), 8,171 (d, 1H), 7,929 (d, 1H), 7,719 (t, 1H), 7,486 (m, 4H), 7,158 (d, 1H), 7,109 (d, 2H), 5,448 (s, 2H), 4,106 (sb, 1H), 3,460 (sb, 2H), 2,772 (s, 3H), 2,284 (s, 3H), 1,998 (m, 3H), 1,513 (m, 2H)		

Datos farmacológicos

Tabla 1 Inhibición de Met-quinasa de algunos compuestos según la invención

Compuesto No.	IC ₅₀ (ensayo de células)	IC ₅₀ (Ensayo de enzimas)
"A1"	< 100 nM	< 100 nM
"A2"	< 100 nM	< 100 nM
"A3"	< 100 nM	< 100 nM
"A4"	< 100 nM	< 100 nM
"A5"	< 100 nM	< 100 nM
"A6"	< 100 nM	< 100 nM
"A7"	< 100 nM	< 100 nM
"A8"	< 100 nM	< 100 nM
"A9"	< 100 nM	< 100 nM
"A10"	< 100 nM	< 100 nM
"A11"	< 100 nM	< 100 nM
"A12"	< 100 nM	< 100 nM
"A13"	< 100 nM	< 100 nM
"A14"	< 100 nM	< 100 nM

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

5 Ejemplo A: viales para inyección

Una solución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un pH 6,5 con ácido clorhídrico de 2N, se filtra de modo estéril, se envasa en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

10 Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se dejan enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: solución

15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se completa hasta 1 L y se esteriliza por radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: ungüento

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

Ejemplo E: Tabletas

20 Una mezcla de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón 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 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: grageas

25 De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que a continuación, se recubren de manera usual con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: cápsulas

2 kg de principio activo se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina dura de tal modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: ampollas

Una solución de 1 kg de principio activo en 60 l de agua bidestilada se filtra de modo estéril, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

No.	Nombre y/o estructura
"A1"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, sulfato
"A2"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, mesilato
"A3"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, besilato
"A4"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, p-tosilato
"A5"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, fumarato
"A6"	6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-{3-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona, maleato
"A7"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, hidrocloreuro monohidrato
"A8"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, hidrobromuro
"A9"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, mesilato
"A10"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, besilato
"A11"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, malato
"A12"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, fumarato
"A13"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, maleato
"A14"	3-(1-{3-[5-(1-Metil-piperidin-4-il-metoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo, p-tosilato

Así como sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 2. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.
3. Uso de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas desempeña un papel.
- 10 4. Uso según la reivindicación 3 de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se ven afectadas por la inhibición de las tirosina-quinasas por parte de los compuestos según la reivindicación 1-14.
- 15 5. Uso según la reivindicación 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se ven afectadas por la inhibición de Met-quinasa por parte de los compuestos según la reivindicación 1.
6. Uso según la reivindicación 4 o 5, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor sólido.
- 20 7. Uso según la reivindicación 6, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de los tumores del epitelio escamoso, 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 de los pulmones.
8. Uso según la reivindicación 6, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmones, carcinoma de pulmones de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.
- 25 9. Uso según la reivindicación 7, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo del adenocarcinoma de pulmones, carcinoma de pulmones de pequeñas células, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

10. Uso según la reivindicación 4 o 5, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor del sistema sanguíneo y del sistema inmune.

11. Uso según la reivindicación 10, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

5 **12.** Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1, y/o sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos otro principio activo medicamentoso.

13. Kit que se compone de paquetes separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1, y/o de sus tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10 y

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