

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 147**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2009 E 09734854 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **09.02.2011 EP 2280962**

54 Título: **Derivados de piridazinona**

30 Prioridad:

21.04.2008 DE 102008019907

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.01.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DORSCH, DIETER;
SCHADT, OLIVER;
STIEBER, FRANK y
BLAUKAT, ANDREE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 394 147 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridazinona

Antecedentes de la invención

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

10 La presente invención hace referencia a compuestos y al uso de compuestos en los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de cinasas, en especial las tirosina cinasas y/o las serina/treonina cinasas, desempeñan un papel importante, además hace referencia a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por las cinasas.

La presente invención hace referencia en especial a compuestos y al uso de compuestos en los que la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de la Met-cinasa desempeñan un papel importante.

15 Uno de los mecanismos principales mediante los cuales se produce la regulación celular, es por medio de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana que, a su vez, modulan las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de las proteínas representa un proceso a través del cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, lo cual resulta finalmente en una respuesta de las células. Estas cascadas de transducción de señales están muy reguladas y se solapan a menudo, tal como se infiere de la presencia de muchas proteínas cinasas, como también de fosfatasa. La fosforilación de proteínas aparece de modo preponderante en los residuos de serina, treonina o tirosina y, por este motivo, las proteínas cinasas se han clasificado según la especificidad de su lugar de fosforilación, es decir las serina/treonina cinasas y las tirosina cinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso en las células ampliamente difundido, y puesto que los fenotipos celulares se ven influidos en gran parte por la actividad de estas vías, se supone en la actualidad que debe atribuirse una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades a la activación discrepante o a las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de cinasas. En consecuencia, se ha otorgado gran importancia a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (véase artículo sinóptico, véase: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

20 El papel de la tirosina cinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente del HGF (hepatocyte growth factor, 'factor de crecimiento de hepatocitos') es descrito por S. Berthou et al. in *Oncogene*, Vol. 23, No. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente apropiado para combatir el cáncer. Otro inhibidor de la Met-cinasa para la terapia contra el cáncer es descrito por J.G. Christensen et al. en *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. Se ha informado de otro inhibidor de la tirosina cinasa para el combate del cáncer H. Hov et al. en *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está dirigido contra el receptor de HGF cMet. Además, en el mismo se informa que HGF y Met contribuyen de modo considerable con el proceso maligno de diversas formas de cáncer como, por ejemplo, mieloma múltiple.

35 Por ello, se desea la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina cinasas y/o, serina/treonina-cinasas, en especial de la Met-cinasa, y constituye un objetivo de la presente invención.

40 Se halló que los compuestos según la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia.

45 En particular, la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la Met-cinasa, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a métodos para su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidas por Met-cinasa tales como angiogénesis, cáncer, origen, crecimiento y proliferación del tumor, aterosclerosis, oftalmopatías, tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización coroïdal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, cicatrización, rechazo de trasplantes, afecciones metabólicas y del sistema inmunitario, incluso enfermedades autoinmunitarias, cirrosis, diabetes y afecciones de los vasos sanguíneos, también inestabilidad y permeabilidad, y similares en mamíferos.

50 Los tumores sólidos, en especial los tumores de rápido crecimiento, pueden ser tratados con inhibidores de la Met-cinasa. Entre estos tumores sólidos se cuentan leucemia monocítica, carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, gástrico, de laringe y pulmón, entre ellos adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas.

La presente invención se dirige a métodos para la regulación, modulación o inhibición de la Met-cinasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-cinasa. En especial, los compuestos de la fórmula I también se pueden emplear en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes contra el cáncer, y/o se pueden usar para restablecer la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias existentes contra el cáncer.

Además, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar para el aislamiento y el estudio de la actividad o la expresión de la Met-cinasa. Además, son apropiados en especial para usar en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-cinasa.

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

El hospedador o el paciente puede ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en diversas concentraciones durante un período suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células viables que quedaron después del tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, el trastorno específico, el estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir sustancialmente la población celular no deseable en el tejido diana, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, generalmente, hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, de al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten esencialmente más células indeseables en el cuerpo.

Para identificar una vía de transferencia de señales y para detectar las interacciones entre las diferentes vías de transferencia de señales, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja et al., *EMBO*, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White et al., *Oncogene*, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transferencia de señales pueden utilizarse compuestos interactivos para modular la señal (por ejemplo Stephens et al., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden ser utilizados como reactivos para el ensayo de vías de transferencia de señales dependientes de cinasas en modelos de animales y/o de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

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

Para identificar los inhibidores de cinasas se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayos. Por ejemplo, en los ensayos de proximidad de centelleo (scintillation-proximity) (Sorg et al., *J. of. Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19), o en el ensayo de placa en multipocillos o ensayo flashplate, se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es posible detectar una señal radioactiva o solamente es detectable una menor. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer, HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son útiles como métodos de ensayo (Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos emplean fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-AC solamente enlaza un sustrato fosforilado. Este enlace es detectable con un anticuerpo secundario anti-oveja conjugado con peroxidasa que se detecta por quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, *Biochem. J.*).

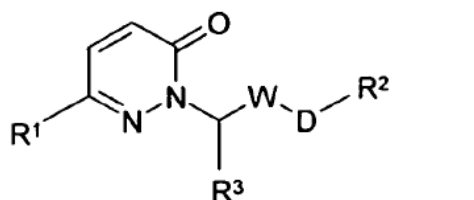
5 Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen las siguientes dolencias pero sin estar limitadas a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de distintas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

Estado de la técnica

10 En WO 03/037349 A1 se describe dihidropiridazinonas para combatir el cáncer. Otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del sistema inmunológico, enfermedades isquémicas e inflamatorias, se conocen de la EP 1 043 317 A1 y la EP 1 061 077 A1. En la EP 0 738 716 A2 y en la EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fungicidas e insecticidas. Otras piridazinonas se describen como agentes cardiotónicos en la US 4,397,854. En la JP 57-95964 se divulgan otras piridazinonas. En la WO 2007/065518 A1 se describen otros derivados de piridazinona para combatir el cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



donde

20 R¹ es Ar,

R² es H, A, -[C(R³)₂]_nHet o O[C(R³)₂]_nHet,

R³ es H,

W es tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo, en cuyo caso los residuos también pueden ser mono-, bi- o trisustituidos por Hal y/o A,

25 D es tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, tiadiazol-diilo, piridazin-diilo, pirazin-diilo, piridin-diil o pirimidin-diilo, en cuyo caso los residuos también pueden ser mono-, bi- o trisustituidos por Hal y/o A,

A es alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

Ar es fenilo mono-, bi- o trisustituido por Hal y/o CN,

30 Het es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden ser mono- o bi-sustituidos por =O y/o A,

Hal es F, Cl, Br o I,

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

35 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Por compuestos de la fórmula I también se entienden los hidratos y solvatos de estos compuestos.

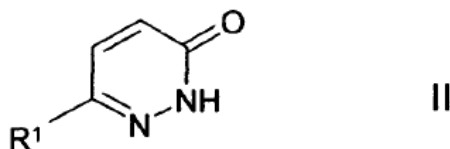
5 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos también se entienden adiciones de moléculas de solventes inertes a los compuestos, los cuales se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos. Por derivados de utilidad farmacéutica se entiende, por ejemplo, las sales de los compuestos de la invención, como también los llamados compuestos profármacos. Por derivados profármacos se entienden compuestos de la fórmula I modificados, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos que se disocian rápidamente en el organismo para producir los compuestos activos de la invención. Aquí también se incluyen los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención, tal como se describen, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

15 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano, que es buscada o pretendida por un investigador o un médico, por ejemplo. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, comparada con un sujeto que no ha obtenido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales, o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno. La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" también comprende las cantidades que son efectivas para elevar la función fisiológica normal.

20 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la 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.

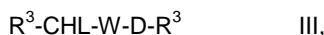
Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un método para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque se hace reaccionar

25 a) un compuesto de la fórmula II



donde R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III

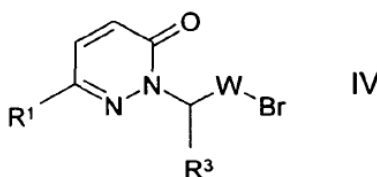


30 donde W, D, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

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

o

b) un compuesto de la fórmula II



35 donde R¹, R³ y W tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V



donde D y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y X significa un residuo de éster de ácido borónico,

o

- 5 c) se convierte un residuo R² en otro residuo R² acilando o alquilando un grupo amino,

o

d) porque se libera de uno de sus derivados funcionales tratando con un agente de solvólisis o de hidrogenólisis,

y/o

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

- 10 Previa y posteriormente los residuos W, D, R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la fórmula I siempre no se indique expresamente algo diferente.

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

- 15 A significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo.

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

- 20 R¹ significa preferentemente Ar.

R² significa preferentemente H, A, -[C(R³)₂]_nHet o O[C(R³)₂]_nHet.

R³ significa preferentemente H.

- 25 Ar significa, por ejemplo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-cianofenilo, más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo.

Ar significa de manera particularmente preferida fenilo mono-, bi- o trisustituido por Hal y/o CN.

Het significa de manera particularmente preferida piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden ser mono- o bisustituidos por =O y/o A.

- 30 W significa de modo particularmente preferido tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo, en cuyo caso los residuos también pueden ser mono-, bi- o trisustituidos por Hal y/o A.

D significa de modo particularmente preferido tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, tiadiazol-diilo, piridazin-diilo, pirazin-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo, en cuyo caso los residuos también pueden ser mono-, bi- o trisustituidos por Hal y/o A.

- 35 Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, de modo particularmente preferido F o Cl.

Para toda la invención se aplica que todos los residuos, que aparecen varias veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y por lo tanto se presentan en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

- 40 De conformidad con esto, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos previamente indicados. Algunos

grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subformas la a lj, que corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero donde

en la A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C;

5 en lb Ar significa fenilo mono-, bi- o trisustituido por Hal y/o CN;

en lc R¹ significa Ar;

en ld R² significa H, A, -[C(R³)₂]_nHet o O[C(R³)_nHet;

en le R³ significa H;

10 en lf W significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, piridin-diil o pirimidin-diilo, en cuyo caso los residuos también pueden ser mono-, bi o trisustituidos por Hal y/o A;

en lg D significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, tiadiazol-diilo, piridazin-diilo, pirazin-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono-, bi o trisustituidos por Hal y/o A;

15 en lh Het significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos por =O y/o A;

en lj R¹ significa Ar,

R² significa H, A, -[C(R³)₂]_nHet o O[C(R³)₂]_nHet,

R³ significa H,

20 W significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono-, bi- o trisustituidos por Hal y/o A,

D significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, tiadiazol-diilo, piridazin-diilo, pirazin-diilo, piridin-diil o pirimidin-diilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono-, bi- o trisustituidos por Hal y/o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

25 Ar significa fenilo mono-, bi- o trisustituido por Hal y/o CN,

Het significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos por =O y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

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

30 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

35 Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se obtienen, adicionalmente, mediante métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben -Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y más precisamente en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. También se pueden usar aquí las variantes en sí conocidas, pero que no se mencionan aquí con mayor detalle.

40 Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos en general. Si son nuevos, se pueden preparar de acuerdo con métodos en sí conocidos. Las piridazinonas de la fórmula II utilizadas, si no pueden comprarse, se preparan por lo general según W. J. Coates, A. McQuillop, Synthesis, 1993, 334-342.

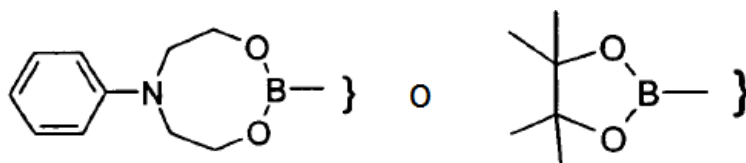
Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferentemente, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

5 En los compuestos de la fórmula III, L significa preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado para ser reactivo como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o un alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi)

10 La reacción se efectúa en general en presencia de un agente que se enlaza a ácidos, con preferencia una base orgánica tales como DIPEA, trietilamina, dimetilanimina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, con preferencia de potasio, sodio, calcio o cesio. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción varía entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en especial entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°. Como solventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenzono; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados. Se prefieren particularmente acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

Además, preferentemente pueden obtenerse compuestos de la fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V en un acoplamiento Suzuki.

En los compuestos de la fórmula V, X significa un residuo de éster de ácido borónico, preferentemente



La reacción se realiza en condiciones estándar de un acoplamiento de Suzuki.

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

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

Los compuestos de la fórmula I también se pueden obtener liberándolos de sus derivados funcionales por solvólisis, en especial por hidrólisis, o por hidrogenólisis.

35 Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, preferentemente aquellos que llevan un grupo protector amino en lugar de un átomo de H unido al átomo de N, por ejemplo, aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo NH₂, contienen un grupo NHR' (en donde R' es un grupo protector amino, por ejemplo, BOC o CBZ).

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

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

La expresión "grupo protector amino" se conoce en general y se refiere a .grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otros sitios de la molécula. Los grupos típicos son, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, no son cruciales su tipo y tamaño; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-8 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente método. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos, o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como, en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo grupos aralcoxicarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanonoilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanoilo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo tal como Mtr, Pbf o Pmc. Grupos protectores amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otras partes de la molécula. Son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos antes mencionados, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores hidroxilo no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular 1-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores hidroxilo son, entre otros, ter.-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluensulfonilo, ter.-butilo y acetilo, y se prefieren muy especialmente el bencilo y el ter.-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se prefieren protegidos en forma de sus ésteres ter.-butílicos (por ejemplo, Asp(OBut)).

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

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

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

Los grupos protectores que pueden eliminarse por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente en un soporte como carbón). En este caso, los solventes adecuados son aquellos indicados con anterioridad; en particular, por ejemplo alcoholes como metanol o etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presión es de entre aproximadamente 1 y 200 bar, con preferencia, a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ tiene éxito, por ejemplo, en Pd/C al 5 - 10% en metanol o usando formiato de amonio (en vez de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20- 30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar

la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina.

5 Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En determinados compuestos de la fórmula I se forman sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, así como otros

10 ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a esto, entre las sales por adición de ácidos aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canferato, canfersulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato,

15 dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidro-fosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato,

20 ftalato, lo cual, sin embargo, no representan una limitación.

Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar una limitación. Entre las sales antes mencionadas se

25 prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas 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

30 básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con

35 agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C₁-C₄)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención, solubles tanto en agua como también en aceite.

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

De modo particular se prefieren clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

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

50 invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Son metales preferidos sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

55 Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se produce la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de

determinadas propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden, por lo demás, a sus respectivas formas ácidas libres.

5 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables en farmacia, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar una limitación.

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

15 También son objeto de la invención los medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o coadyuvantes.

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

30 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, juntando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

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

35 De esta manera, se puede combinar, por ejemplo, en la administración oral en forma de una tableta o cápsula el componente activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y aceptable en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de similar manera como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

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

45 Además, en caso de ser deseado o necesario, pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Las tabletas se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto

5 triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede
 10 granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla pulverulenta por una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso se generan grumos moldeados de manera no homogénea que se parten en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los
 15 moldes de fundición para tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego en tabletas. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

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

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

Los compuestos de la fórmula 1, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

30 Los compuestos de la fórmula 1, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros pueden ser suministrados usando los anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos a una diana.

35 Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxiopropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con residuos de palmitoílo. 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), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

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

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

50 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, principalmente un solvente acuoso.

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

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

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspiraba rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como espray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

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

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

15 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos comprimidos estériles.

20 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros productos usuales en el campo especializado respecto de cada tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

25 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado de salud exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en últimas es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, 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 intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el intervalo de 1 a 10mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 30 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados anteriormente.

40 Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

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

45 El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro principio medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

USO

50 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades inducidas por las tirosina cinasas. Entre estas enfermedades

se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica (o angiogénesis) que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares).

5 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas cancerosas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. Asimismo queda comprendido el uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 según la invención y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que participa la angiogénesis. Una enfermedad de este tipo, en la que participa la angiogénesis, es una oftalmopatía, como la vascularización retiniana, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares. El uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, también entra dentro del alcance de la presente invención. Entre este tipo de enfermedades inflamatorias se cuentan, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares. También está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por las tirosina cinasas o una dolencia inducida por las tirosina cinasas en un mamífero, en cuyo caso en este método se administra a un mamífero enfermo que requiere de este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el especialista sin gran esfuerzo. La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una vascularización retiniana.

Los métodos para el tratamiento o la prevención de oftalmopatías como retinopatía diabética y degeneración macular asociada a la edad también son un componente de esta invención. El uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de osteopatías del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, entra asimismo dentro del alcance de la presente invención. La expresión "enfermedades o dolencias inducidas por las tirosina cinasas" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosina cinasas. Las tirosina cinasas participan, directa o indirectamente, en las vías de transducción de señales de diversas actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migración, así como la diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con la actividad de las tirosina cinasas, se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares).

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

40 De esta manera, es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en donde la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de las cinasas desempeña un papel importante. En este caso, se prefiere la Met-cinasa.

45 Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por la inhibición de las tirosina cinasas por medio de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

De modo particular, se prefiere el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por inhibición de la Met-cinasa por medio de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1. Se prefiere principalmente el uso para el tratamiento de una enfermedad, y la enfermedad es un tumor sólido.

El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de tumores de pulmón, del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, de esófago, de cuello uterino, 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.

55 Además, el tumor sólido también se selecciona preferentemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

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

5 Los compuestos de la fórmula I divulgados pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluidos anticancerosos. Tal como se usan aquí, el término "anticanceroso" se refiere a todo agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito del tratamiento del cáncer.

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

10 (i) agentes antiproliferativos / agentes antineoplásicos / agentes que dañan el ADN y sus combinaciones, tal como se usan en oncología médica, como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinoreibina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo, ácido all-transretinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

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

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

30 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la serina / treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento provenientes de las plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos;

40 (v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los divulgados en las solicitudes internacionales de patentes 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, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina);

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

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

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

(ix) preparaciones para inmunoterapia, incluidas por ejemplo preparaciones ex vivo e in vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleuquina 2,

interleuquina 4 o factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos, preparaciones para reducir la anergia de células T, preparaciones utilizando células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, preparaciones que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y preparaciones que usan anticuerpos antiidiotípicos.

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

Tabla 1.

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustin
	Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Procarbazina Altretamina Estramustinfosfato Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatin	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clotarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcicidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantron Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharrna) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

Tabla 1.		
Antitumorales-Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicin Porfiomicina Cianomorfolinodoxorubicin Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasas	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (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) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) 06-Benzilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly)

ES 2 394 147 T3

Tabla 1.		
	MS-209 (Schering AG)	Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa- Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoina (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilostradiol Clortrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiostriadiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina

Tabla 1.		
Inhibidores de tirosinquinasa	<p>Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia)</p> <p>ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjrib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
Agentes diferentes	<p>SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (Agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) CS-IOO (antagonista de gal3 GlycoGenesys)</p> <p>G17DT-Immunogen (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxigenator, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmifileno (Antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengtida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p>	<p>BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnasa (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A)</p> <p>Tirapazamina (Agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteina (Agente reductor, Zambon)</p> <p>R-Flurbiprofeno (Inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (Inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (Agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)</p>
	<p>CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (Inhibidor de GART,) Pfizer) WX-UK1</p>	<p>Gemtuzumab (anticuerpos CD33- Wyeth Ayerst) PG2 (intensificador de hematopoyesis, Pharmagenesis) ImmunoI™ (enjuague bucal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma,</p>

Tabla 1.		
	(inhibidor de activador de plasminogen, Wilex)	Signature BioScience)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma Millennium)	PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion)
	SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma)	Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)
	TLK-286 (Inhibidor de glutationa S-transferasa, Telik)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
		Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH)
	PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis)	Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
	Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech)	Urocidina (Promotor de apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (Promotor de apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex)	

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

5 ENSAYOS

Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos se probaron en los ensayos descritos más abajo, y se halló que presentan un efecto inhibitorio de cinasas. Se conocen otros ensayos de la bibliografía y pueden ser fácilmente realizados por el experto en la materia (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549).

Medición de la actividad de la Met-cinasa

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

Para la medición de la actividad de la cinasa, es posible recurrir a diversos sistemas de medición que se hallan a disposición. En un método de centelleo por proximidad (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), el método FlashPlate o la prueba de enlace por filtrado, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido, como sustrato, con ATP marcado radiactivamente ³²P-ATP, ³³P-ATP). Al existir un compuesto inhibitorio, no es detectable una señal radioactiva, o es detectable una reducida. Además, son útiles las tecnologías de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (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 fosfoanticuerpos específicos (AC). El fosfo-anticuerpo sólo se enlaza al sustrato fosforilado. Este enlace es detectable con un segundo anticuerpo conjugado a peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Método Flashplate (Met cinasa):

ES 2 394 147 T3

Como placas de ensayo sirven placas de microtitulación Flashplate^R de 96 cavidades de la empresa Perkin Elmer (No. de catálogo SMP200). En la placa de ensayo se suministran con pipeta los componentes de la reacción descrita a continuación.

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

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

Condiciones de reacción de cinasa por cavidad:

30 µl de amortiguador de pH de ensayo

15 10 µl de sustancia a ensayar en amortiguador de pH 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 cinasa/sustrato en amortiguador de pH de ensayo;

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

Soluciones utilizadas:

20 - Amortiguador de pH del ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 mM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

25 1 mM de ditioneitol (DTT)

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

- Solución de detención:

60 mM de Titriplex III (EDTA)

- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

30 - Met Cinasa: Upstate, No. de catálogo 14-526, solución stock 1 mg/10 ml; actividad específica 954 U/mg;

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

Ensayos in vivo

35 Proceso experimental: Al arribar, los ratones hembra Balb/C (criador: Charles River Wiga) tenían 5 semanas de edad. Se aclimataron durante 7 días a nuestras condiciones de mantenimiento. Luego se inyectaron a cada ratón 4 millones de células de TPR-Met / NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺) por vía subcutánea en el área de la pelvis. Al cabo de 5 días, se randomizaron los animales en 3 grupos, de modo que cada grupo de 9 ratones tuviera un volumen tumoral medio de 110 µl (amplitud: 55 - 165). Al grupo control se administraron diariamente 100 µl de vehículo (0,25% de metilcelulosa / 100 mM de amortiguador de pH de acetato, pH 5,5); a los grupos de tratamiento,

se administraron diariamente 200 mg/kg de "A56" o bien de "A91" disueltos en el vehículo (volumen también de 100 µl / animal) por sonda esofágica. Después de 9 días, los controles tenían un volumen medio de 1530 µl y se terminó el ensayo.

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

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

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

Espectrometría de masas (MS):

El (ionización por impacto de electrones) M^+

15 FAB (Fast Atom Bombardment o bombardeo rápido de átomos) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization o ionización por electroaspersión) $(M+H)^+$

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

Métodos de HPLC:

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

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

0.0 a 0.5 min: 99:01

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

3.5 a 4.5 min: 0:100

25 Columna: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6

Longitud de onda: 220nm

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

Agua + 0.1% (vol.) de TFA : Acetonitrilo + 0.1% (vol.) de TFA

0.0 a 0.2 min: 99:01

30 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

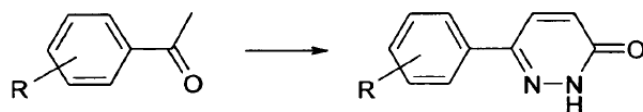
Longitud de onda: 220nm

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

35 Ejemplos

Preparación de compuestos de partida

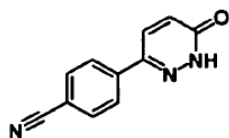
Instructivo de trabajo general 1 (ITG 1):



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

4-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo

10

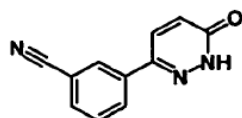


Se hacen reaccionar 50 g de 4-acetilbenzonitrilo según el instructivo de trabajo general (ITG) 1 para producir piridazinona.

Rendimiento: 50.4 g de sólido amarillo oscuro, ESI 198, Rt. = 2.27 min (método A).

La sustancia se sigue haciendo reaccionar sin más purificación.

- 15 3-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-benzonitrilo



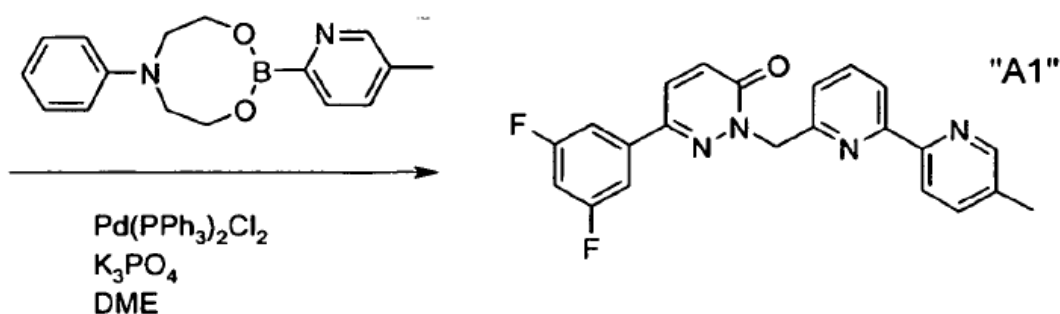
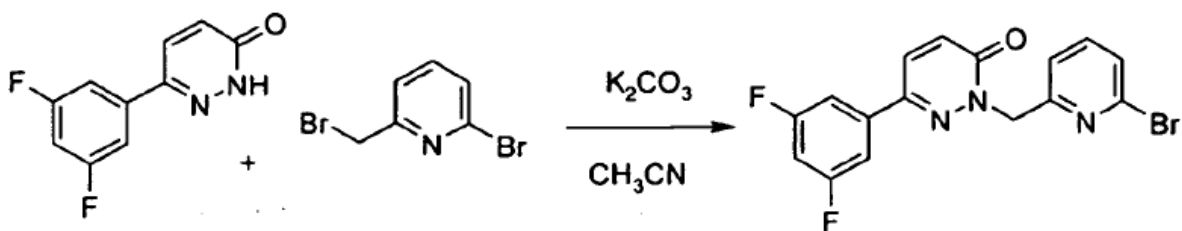
7.3 g de 3-acetilbenzonitrilo se hacen reaccionar de conformidad con ITG 1 para producir piridazinona.

Rendimiento: 4.12 g de sólido marrón, ESI 198.

- 20 La sustancia se sigue haciendo reaccionar sin más purificación.

Ejemplo 1

La preparación de 6-(3,5-difluorofenil)-2-(5'-metil-[2,2']bipiridinil-6-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona ("A1") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



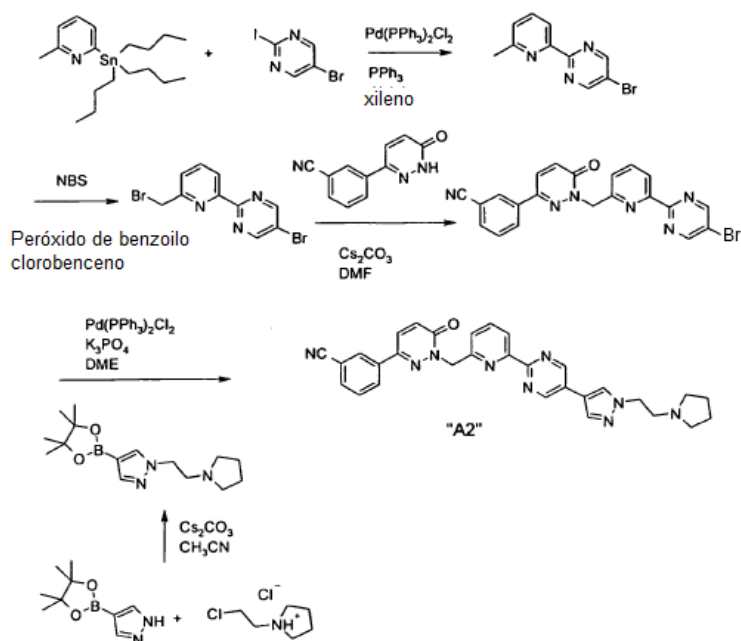
1.1 Una suspensión de 792 mg (3.81 mmol) de 6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona en 19 ml de acetonitrilo se mezcla con 1.05 g (4.19 mmol) de 2-bromo-6-brommetil-piridina y 2.15 g de carbonato de potasio y se revuelve por 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se filtra y se lava con acetonitrilo. El filtrado se evapora y se reparte en éter ter.-butilmetílico y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de petróleo / acetato de etilo como eluyente: 2-(6-bromopiridin-2-ilmetil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillos; ESI 378, 380.

1.2 Una suspensión de 189 mg (0.50 mmol) de 2-(6-bromopiridin-2-ilmetil)-6-(3,5-difluorofenil)-2H-piridazin-3-ona, 339 mg (1.20 mmol) de éster de N-fenildietanolamina de ácido 5-metilpiridin-2-borónico, 425 mg (2.00 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 5 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo nitrógeno a 80°C y 70 mg de (0.1 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio (II) y 2 gotas de trietilamina. Se revuelve a una temperatura de 100°C por 42 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se filtra sobre tierras de diatomeas por succión. El filtrado se reparte entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorofenil)-2-(5'-metil-[2,2']bipiridinil-6-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona ("A1") como sólido amarillo; ESI 391;

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 2.35 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.20 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

Ejemplo 2

20 La preparación de 3-[6-oxo-1-(6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidropiridazin-3-il]-benzotrilo ("A2") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



2.1 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 4.27 g (11.2 mmol) de 6-metil-2-(tributilestnil)piridina en 77 ml de tolueno se mezcla con 392 mg (0.56 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II), 293 mg (1.12 mmol) de trifenilfosfina y 3.18 g (11.2 mmol) de 5-bromo-2-yodopirimidina. La mezcla de reacción se calienta bajo nitrógeno 18 horas a 140°C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con éter ter-butilmetílico / metanol como eluyente: 5-bromo-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina como cristales marrones; ESI 250,252.

2.2 A una solución de 2.08 g (8.32 mmol) 5-bromo-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina en 18 ml de clorobenceno se adicionan 1.48 g (8.31 mmol) de N-bromosuccinimida y 7.5 mg (31 mmol) de peróxido de benzoilo (con 25% Agua). La mezcla de reacción se revuelve por una noche a una temperatura de 80°C. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente: 5-bromo-2-(6-bromometil-piridin-2-il)-pirimidina como cristales amarillos; ESI 328, 330, 332.

2.3 Una suspensión de 32.7 mg (0.166 mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo en 0.5 ml de DMF se mezcla con 54.6 mg (0.166 mmol) de 5-bromo-2-(6-bromometil-piridin-2-il)-pirimidina y 54.1 mg (0.166 mmol) de carbonato de cesio y se revuelve por 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se vierte en agua. El precipitado generado se filtra con succión, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtiene 3-{1-[6-(5-bromopirimidin-2-il)-piridin-2-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-benzonitrilo como cristales ligeramente marrones; ESI 445, 447;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 5.57 (s, 2H), 7.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz; 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.15 (s, 2H).

2.4 Una solución de 10.0 g (50.5 mmol) de éster pinacólico de ácido pirazol-4-borónico se disuelven en 100 ml de acetonitrilo y se mezcla con 17.5 g (101 mmol) de N-(2-cloroetil)-pirrolidin-clorhidrato y 49.4 g (152 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra con succión y se lava con acetonitrilo. El filtrado se evapora y se reparte entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora: 1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como aceite de color anaranjado encendido, el cual cristaliza paulatinamente;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1 H).

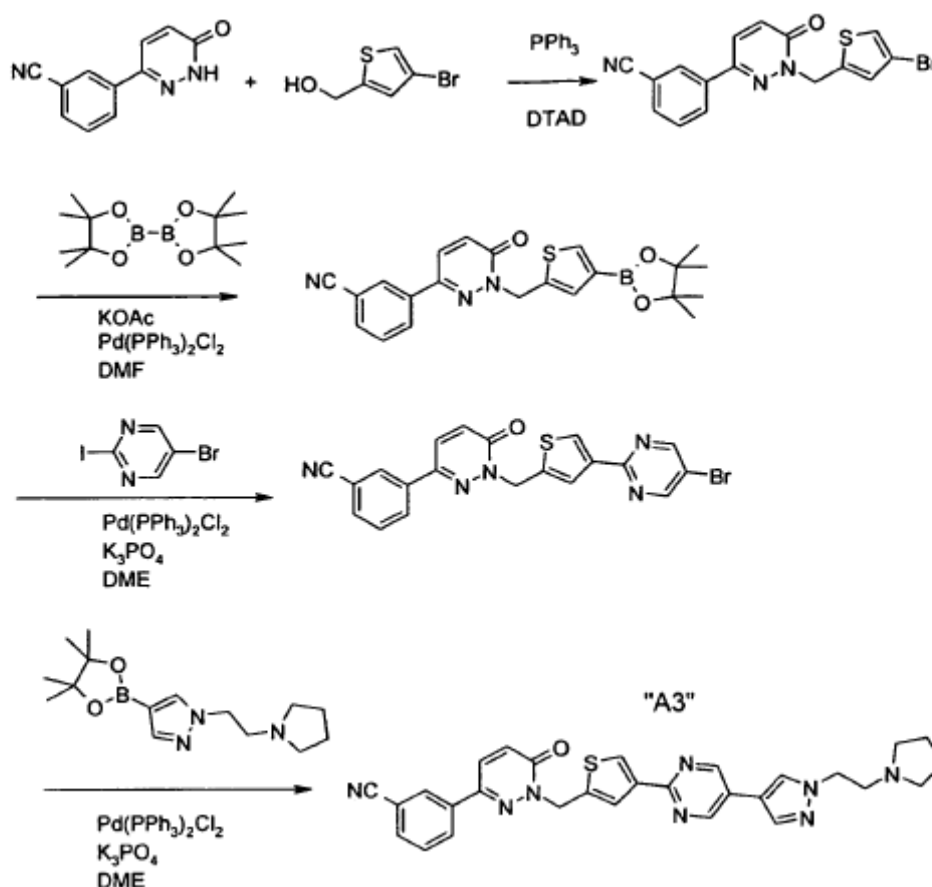
2.5 Una suspensión de 28.9 mg (65 mmol) de 3-{1-[6-(5-bromopirimidin-2-il)-piridin-2-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-benzonitrilo, 21 mg (72 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol y 27.6 mg (130 mmol) fosfato tripotásico-trihidrato en 0.5 ml de 1,2-dimethoxietano se calienta bajo nitrógeno a 85°C. Luego se adicionan 3.9 mg (6 mmo l) de cloruro bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y 1 gota de trietilamina y se revuelve por 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfría y se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa: 3-[6-

oxo-1-(6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo formiato ("A2") como liofilizado ligeramente amarillo; ESI 530;

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 7.21 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz; 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, formiato-H), 8.24 (m, 2H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.20 (s, 2H).

Ejemplo 3

La preparación de 2-(4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-tiofen-2-ilmetil)-6-(3-cian-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A3") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



3.1 Una suspensión de 882 mg (4.47mmol) de 3-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-benzonitrilo en 50 ml de DMF se mezcla sucesivamente con 890 mg (4.47 mmol) de (4-bromo-2-tienil)-metanol, 1.80 mg (6.71 mmol) de trifenilfosfina y 1.50 mg (8.71 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/ciclohexano como eluyente: 3-[1-(4-bromotiofen-2-ilmetil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo como sólido de color beige; ESI 372,374.

3.2 Una solución de 1.00 g (2.69 mmol) de 3-[1-(4-bromotiofen-2-ilmetil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo y 905 mg (3.49 mmol) de bis-(pinacolato)-diboro en 10 ml de DMF se mezcla con 791 mg (8.06 mmol) de acetato de potasio y se calienta bajo argón a 70° C. Luego se adicionan 94 mg (0.13 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y se revuelve por 1 hora a 70° C. La mezcla de reacción se vierte en agua. El precipitado generado se filtra usando succión, se lava con agua, se seca y se revuelve con éter ter.-butilmetílico: 3-{6-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-tiofen-2-ilmetil]-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzonitrilo como sólido marrón, el cual se emplea en la reacción siguiente sin más purificación.

3.3 Una solución de 1.00 g (cerca de 2 mmol) de 3-{6-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-tiofen-2-ilmetil]-1,6-dihidropiridazin-3-il]-benzonitrilo y 704 mg (2.47 mmol) de 2-bromo-5-yodopirimidina en 10 ml de etilenglicoldimetiléter se mezcla con 1.27 g (4.94 mmol) de fosfato tripotásico-trihidrato y se calienta bajo argón a 80° C. Luego se revuelven 28 mg (0.04 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y la mezcla de reacción se revuelve por 18 horas a 80° C bajo argón. La mezcla de reacción se filtra con succión sobre tierras de diatomeas. El

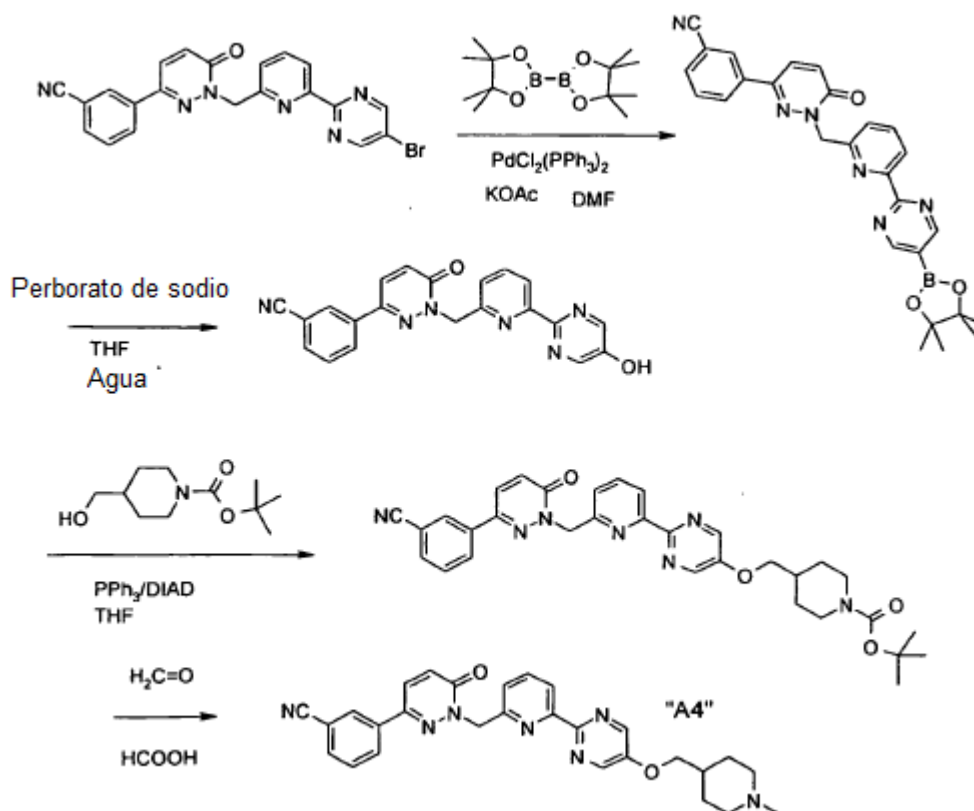
filtrado se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo: 3-{1-[4-(5-bromopirimidin-2-il)-tiofen-2-ilmetil]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-benzonitrilo como cristales color beige; ESI 450,452;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 5.56 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 1 Hz, 1H), 8.98 (s, 2H).

3.4 La última etapa se realiza de manera análoga al precedente ejemplo 2. Se obtiene 2-(4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-tiofen-2-ilmetil)-6-(3-cian-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A3"); ¹HNMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.85 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.38 (t, J = 1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 9.48 (bs, 1H).

Ejemplo 4

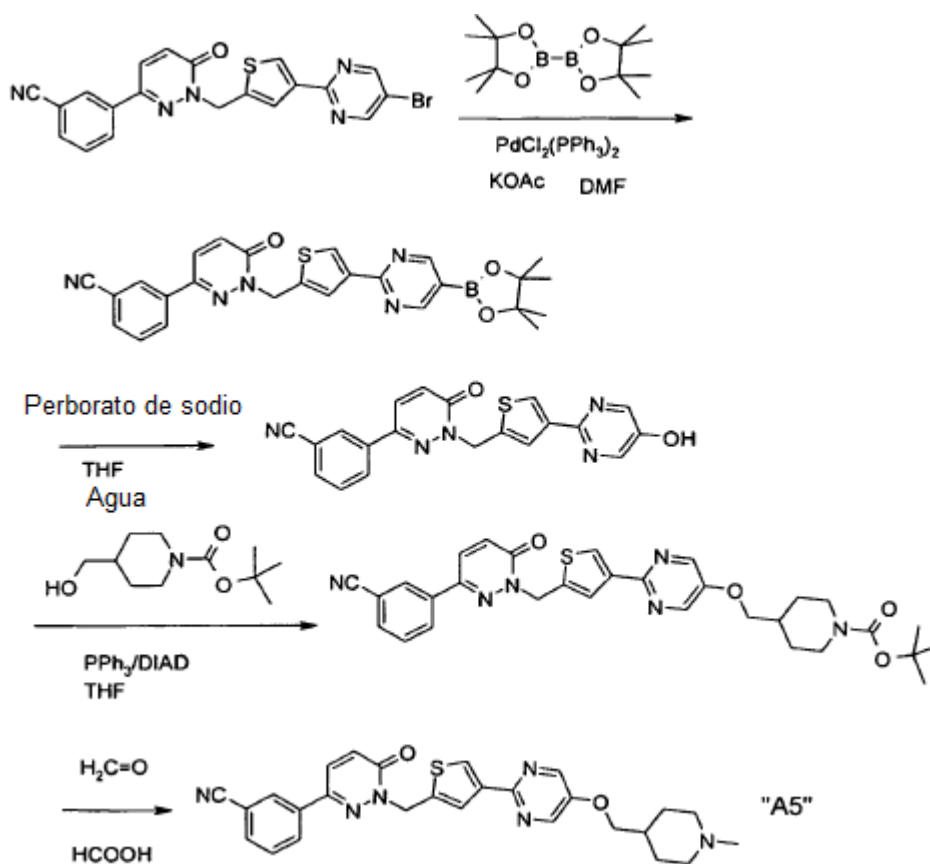
La preparación de 2-{6-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil}-6-(3-cianfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A4") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



15

Ejemplo 5

La preparación de 2-(4-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-tiofen-2-ilmetil)-6-(3-cianfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A5") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



Datos farmacológicos

Inhibición de Met-cinasa

Tabla 1

Compuesto No.	IC ₅₀ (Enzima)	IC ₅₀ (células)
"A1"	A	B
"A2"		A
IC ₅₀ : 10 nM -1 μM = A 1 μM -10 μM = B > 10 μM = C		

5

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula 1 y 5 g de hidro-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

10

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

15 **Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 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. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

5 **Ejemplo D: Ungüento**

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

Ejemplo E: Tabletas

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

Ejemplo F: Grageas

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

Ejemplo G: Cápsulas

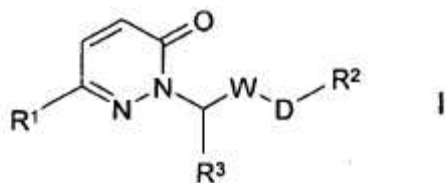
15 Se ponen 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

20 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



donde

5 R¹ significa Ar,

R² significa H, A, -[C(R³)₂]_nHet o O[C(R³)₂]_nHet,

R³ significa H,

W significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo, y los residuos también pueden estar mono-, bi- o trisustituidos por Hal y/o A,

10 D significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, tiadiazol-diilo, piridazin-diilo, pirazin-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo, y los residuos también puede estar mono-, bi- o trisustituidos por Hal y/o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C,

Ar significa fenilo mono-, bi- o trisustituido por Hal y/o CN,

15 Het significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, y los residuos también pueden ser mono- o bisustituidos por =O y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1, 2, 3 o 4

20 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

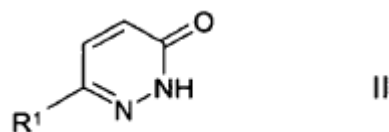
2. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo de

No.	Estructura y/o nombre
"A1"	6-(3,5-Difluorofenil)-2-(5'-metil-[2,2']bipiridinil-6-ilmetil)-2H-piridazin-3-ona
"A2"	3-[6-Oxo-1-(6-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-benzotrilo
"A3"	2-(4-{5-[1-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-tiofen-2-ilmetil)-6-(3-cianfenil)-2H-piridazin-3-ona
"A4"	2-(6-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil)-6-(3-cianfenil)-2H-piridazin-3-ona
"A5"	2-(4-[5-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-pirimidin-2-il]-tiofen-2-ilmetil)-6-(3-cianfenil)-2H-piridazin-3-ona

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

25 3. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2 así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica caracterizado porque se hace reaccionar

a) un compuesto de la fórmula II



donde R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

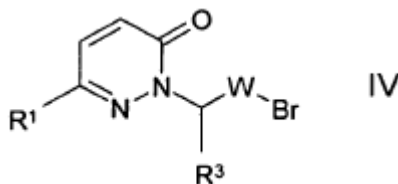
con un compuesto de la fórmula III

5 $R^3\text{-CHL-W-D-R}^3$ III,

donde W, D, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

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

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



10 donde R¹, R³ y W tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V

$X\text{-D-R}^2$ V,

donde D y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y X significa un residuo de éster de ácido borónico,

15 o

c) se convierte un residuo R² en otro residuo R², acilando o alquilando un grupo amino,

o

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

20 y/o

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

4. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1-2 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

25 5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1-2 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para usar en el tratamiento de

a) tumores sólidos, seleccionados del grupo de los tumores de los pulmones, del epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el útero, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago y/o la laringe, adenocarcinoma de pulmones,

carcinoma de pulmones de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama,

b) tumores del sistema sanguíneo e inmunitario seleccionados del grupo de la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica .

5 c) vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular inducida por la edad.

6. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

7. Kit que se compone de envases separados de

10 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, y/o de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

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