(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 396 301**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2009 E 09793467 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2373644**

(54) Título: **Derivados de piridazinona**

(30) Prioridad:

07.01.2009 DE 102009003954

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2013

(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 2 396 301 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

El objeto fundamental de la invención era hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en especial aquellos que pudieran utilizarse para preparar medicamentos.

La presente revelación se refiere a compuestos y al uso de compuestos en los cuales la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de quinasas, en especial las tirosina quinasas y/o las serina/treonina quinasas, desempeñan un papel importante, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades causadas por las quinasas. La presente invención se refiere 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-quinasa desempeñan un papel.

Uno de los mecanismos principales con 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 reacción de las células. Estas cascadas de transducción de señales están reguladas hacia arriba y se superponen a menudo, tal como se desprende de la presencia de muchas proteína quinasas y fosfatasas. La fosforilación de proteínas aparece preponderantemente en los residuos de serina, treonina o tirosina y, por este motivo, las proteínas quinasas se clasificaron según la especificidad del sitio de fosforilación, es decir serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso ampliamente difundido en las células y puesto que los fenotipos celulares son influidos en mayor parte por la actividad de estas vías, en la actualidad se supone que una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades pueden atribuirse a la activación discrepante o las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasa. Como consecuencia se ha prestado atención considerable a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son caces de modular su actividad (véase artículo de síntesis: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. &. Therap., 2000, 88, 229-279).

El papel de la tirosina quinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente de HGF (hepatocycte growth factor) se describe por parte de 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 adecuado para combatir el cáncer.

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

H. Hov et al. in Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 (2004) reportan sobre otro inhibidor de la tirosina quinasa para combatir el cáncer. El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está dirigido contra el receptor HGF c-Met. Además, allí se informa que HGF y Met contribuyen considerablemente al proceso maligno de diferentes formas de cáncer como, por ejemplo, mieloma múltiple.

Por esto es deseable la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señal de las tirosina quinasas y/o serina/treonina-quinasas, principalmente de la Met-quinasa y es un objeto de la presente invención.

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

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la Met-quinasa; a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias causadas por Met-quinasa tales como angiogénesis, cáncer, origen, crecimiento y proliferación del tumor, ateroesclerosis, oftalmopatías, tales como degeneración macular asociada a la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, cicatrización, rechazo de trasplantes, afecciones metabólicas y del sistema inmune, incluso enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y afecciones de los vasos sanguíneos, también inestabilidad y permeabilidad, y similares en mamíferos.

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

La presente revelación se dirige a procedimientos para la regulación, modulación o inhibición de la Met-quinasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-quinasa. En especial, los compuestos de la fórmula I también se pueden emplear en el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias existentes contra el cáncer y/o se pueden usar para recomponer 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-quinasa. Además, son apropiados en especial para usar en procedimientos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-quinasa.

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 se administran 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, el término "tratamiento" se usa para referirse tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de las dolencias preexistentes. La prevención de la proliferación se logra administrando 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 progresivas, estabilizando o mejorando los síntomas clínicos del paciente.

El hospedero 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 quinasas en modelos de animales y/o de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en la presente solicitud.

La medición de la actividad de las quinasas es una técnica bien conocida por el experto en la materia. En la bibliografía se describen sistemas de ensayo genéricos para determinar la actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o 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 quinasas se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayos. Por ejemplo, en los ensayos de proximidad con centelleo (scintillation-proximity) (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) o en el ensayo de placa flash (flashplate) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es posible detectar una fase 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 mediante quimioluminiscencia con un anticuerpo secundario anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen 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 oclusivas 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

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

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

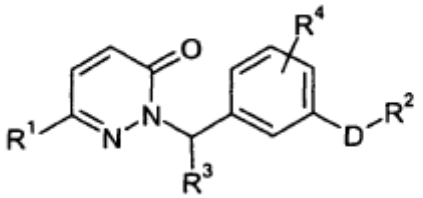
En EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fungicidas e insecticidas. Otras piridazinonas se describen como agentes cardiotónicos en US 4,397,854.

En JP 57-95964 se divulgan otras piridazinonas.

Otros derivados de piridazinona se describen como inhibidores de Met-quinasa en WO 2008/017361 y WO 2007/065518.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



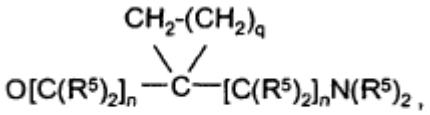
I

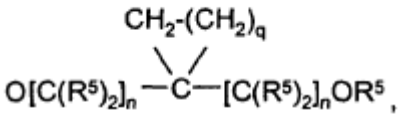
donde

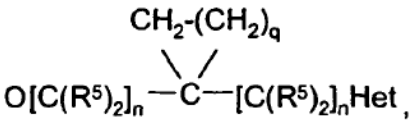
D significa un heterociclo insaturado o aromático de cinco o seis miembros con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido con Hal y/o A,

R^1 significa OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $O[C(R^5)_2]_nHet$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $N(R^5)_2$, $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$, $NR^5[C(R^5)_2]_nHet$, $NR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_pOR^5$, $CONR^5[C(R^5)_2]_nHet$, COHet o COA,

R^2 significa H, A, Hal, OH, OA, $N(R^5)_2$, $N{=}CR^5N(R^5)_2$, SR^9, NO_2, CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA, NR^5SO_2A, $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_mA$, $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $[C(R^5)_2]_nHet$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $O[C(R^5)_2]_nHet$, $S[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $S[C(R^5)]_nHet$, $NR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,-$NR^5[C(R^5)_2]_nHet$, $NHCON(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet$, $NHCO[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCO[C(R^5)_2]_nHet$, $CON(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_nHet$, COHet, COA, $O[C(R^5)_2]_nNR^5COZ$, $O[C(R^5)_2]_nNR^2COHet^1$, $O[C(R^5)_2]_nCyc[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $O[C(R^5)]_nCyc[C(R^5)]_nOR^5$, $O[C(R^5)_2]_nCyC[C(R^5)_2]_nHet^1$,







$O[C(R^5)_2]_nCR^5(NR^5)_2COOR^5$, $O[C(R^5)_2]_nNR^5CO[C(R^5)_2]_nNR^5COA$, $O[C(R^5)_2]_nNR^5COOA$, $O[C(R^5)_2]_nCONR^5$-A, $O[C(R^5)_2]_nCO$-NR^5-$[C(R^5)_2]_nHet^1$, $O[C(R^5)_2]_nCONH_2$, $O[C(R^5)_2]_nCONHA$, $O[C(R^5)_2]_nCONA_2$, $O[C(R^5)_2]_nCO$-NR^5-$[C(R^2)_2]_nN(R^5)_2$ o OCOA,

Z significa $CR^5(NR^5)_2CR^5(OR^5)A$,

R^3 significa H o A,

R^4 significa H, A o Hal,

R^5 significa H o A',

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, y/o donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, NH, S, SO, SO_2 y/o grupos CH=CH, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br,

A' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Cyc significa Cicloalquileno con 3-7 átomos de C,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo, no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con Hal, A, OR^5, $N(R^5)_2$, SR^5, NO_2, CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA, NR^5SO_2A, $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $[C(R^5)_2]_nHet^1$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $O[C(R^5)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$ y/o $OCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$,

Het significa un heterociclo mono-, bi- o tricíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar insustituido o mono-, bi- o trisustituido con Hal, A, OR^5, $N(R^5)_2$, SR^5, NO_2, CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA, NR^5SO_2A, $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, $[C(R^5)_2]_n$-$N(R^5)_2$, $[C(R^5)_2]_nHet^1$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $O[C(R^5)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,

Het^1 significa $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $OCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo), significa un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar mono- o bisustituido con A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

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

p significa 2, 3, 4, 5, o 6,

q significa 1, 2, 3, 4 o 5,

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

También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos y los diaestereómeros de estos compuestos.

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.

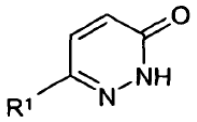
Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, comparada con un sujeto que no ha obtenido la mencionada cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un 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.

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 en este contexto de mezclas de compuestos estereoisómeros.

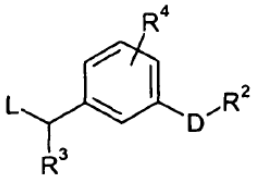
Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un método para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-12, así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

donde R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



III

donde D, R^2, R^3 y R^4 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,

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

Previa y posteriormente, los residuos D, R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados indicados en la fórmula I siempre no se indique expresamente algo diferente.

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, además se prefiere, por ejemplo trifluorometilo.

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, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

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

A significa además alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde uno o dos grupos CH_2 también pueden estar reemplazados por O. Por lo tanto, A también significa preferentemente 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo o 3-metoxipropilo.

A' significa alquilo, este es no ramificado (linear) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 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, además se prefiere, por ejemplo, trifluorometilo.

A' significa de modo muy particularmente preferido metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo o trifluorometilo.

R^1 significa preferentemente OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ o $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$.

R^2 significa preferentemente $[C(R^5)_2]_nHet$ o $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$.

R^3 significa preferentemente H o metilo.

R^4 significa preferentemente H.

R^5 significa preferentemente H, metilo, etilo, propilo o butilo, muy particularmente preferible H o metilo.

n significa preferentemente 0, 1 o 2.

p significa preferentemente 2 o 3.

q significa preferentemente 1, 2, 3 o 4, muy particularmente preferible 1.

Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, además se prefiere 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-Difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2;5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa particularmente preferible fenilo.

Het significa, sin tomar en cuenta otras sustituciones, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además se prefiere 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, se prefiere además 1,3-benzo-dioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o totalmente.

Sin tomar en cuenta otras sustituciones Het también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1 ,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, 6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-,-2-,-3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1 ,4]oxazinilo, además se prefiere 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)-fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también se prefiere 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1 H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazolilo.

Het significa particularmente preferible un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono- o bisustituido con $[C(R^5)_2]_nHet^1$.

Het significa muy particularmente preferible pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, en cuyo caso los residuo también pueden estar mono- o bisustituidos con $[C(R^5)_2]_nHet^1$.

Het^1 significa preferentemente piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con =O y/o A.

Het^1 significa muy particularmente preferible piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar sustituidos con A.

D significa preferentemente tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-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 trisustituido con Hal y/o A, muy particularmente preferible tiazoldiilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, tiadiazol-diilo, piridazin-diilo, pirazin-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo.

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

De conformidad con lo mencionado, 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 II, que corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados con mayor detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, pero donde

en Ia R^1 significa OH, OA, $O(C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ o $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$;

en Ib R^2 significa $[C(R^5)_2]_nHet$ o $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$;

en Ic R^3 significa H o metilo;

en Id Ar significa fenilo;

en Ie A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, y/o donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O;

en If R^4 significa H;

en Ig Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono- o bisustituido con $[C(R^5)_2]_nHet^1$;

en Ih Het significa pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, en cuyo caso los residuos pueden estar mono- o bisustituidos con $[C(R^5)_2]_nHet^1$;

en Ii Het^1 significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con =O y/o A;

en Ij D significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-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 con Hal y/o A;

en Ik R^1 significa OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ o $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$,

R^2 significa $[C(R^5)_2]_nHet$ o $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,

R^3 significa H o metilo,

R^4 significa H,

R^5 significa H o A',

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, y/o donde uno o dos grupos de CH_2 pueden estar reemplazados por O,

A' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Ar significa fenilo,

Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono- o bisustituido con $[C(R^5)_2]_nHet^1$,

Het^1 significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con =O y/o A,

D significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-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 con Hal y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

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

p significa 2, 3, 4, 5, o 6;

en II R^1 significa OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ o $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$,

R^2 significa $[C(R^5)_2]_nHet$ o $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,

R^3 significa H o metilo,

R^4 significa H,

R^5 significa H o A',

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, y/o donde uno o dos Grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O,

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

Ar significa fenilo,

Het significa pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con $[C(R^5)_2]_nHet^1$,

Het^1 significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar sustituidos una vez con A.

D significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, tiadiazol-diilo, piridazin-diilo, pirazin-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo,

Hal significa F, Cl, Br o I,

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

p significa 2, 3 o 4;

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

Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se obtienen, adicionalmente, mediante métodos conocidos per se, 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 conocidas per se, pero que no se mencionan aquí con mayor detalle.

Compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. En los compuestos| de la fórmula III L significa preferentemente OH, 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)

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, dimetilanilina, 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 -0° y 100°, en especial entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°.

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 nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados.

Se prefieren particularmente etanol, tolueno o THF.

Particularmente se prefiere la reacción con trifenilfosfina y un azodicarboxilato, cuando en los compuestos de la fórmula III L significa OH.

En este caso, la reacción se efectúa preferentemente en THF a temperaturas entre -15 y 5°.

Además, pueden obtenerse compuestos de la fórmula I preferentemente convirtiendo un residuo R^1 y/o R^2 en otro residuo R^1 y/o R^2

i) reemplazando un grupo halógeno o hidroxilo por un residuo de alquilo, un residuo heterocíclico o un residuo de arilo,

ii) haciendo reaccionar un grupo carboxilo hasta una amida,

iii) alquilando una amina,

iv) eterificando un grupo hidroxilo.

El intercambio de un átomo de halógeno se efectúa preferentemente en condiciones de un acoplamiento Suzuki.

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

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

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son preferentemente aquellos 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 NH_2, contienen un grupo NHR' (en donde R' es un grupo protector amino, por ejemplo, BOC o CBZ) .

También se prefieren materiales de partida que, en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, llevan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo, aquellos que corresponden 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 de hidroxilo).

También es posible que varios grupos amino y/o hidroxi protegidos - idénticos o diferentes- estén 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 de 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 de 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 alcanoílo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoílo como fenilacetilo; aroílo como benzoílo o toluilo; ariloxialcanoílo 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 de 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 de 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 de 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, convenientemente 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 bencen- 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 HCl de aproximadamente 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 / tioanisol 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 presiones 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 de 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. 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 ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a lo mencionado, 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, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (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, 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 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 básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, 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 agentes tales como haluros de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C_1-C_4)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C_{10}-C_{18}), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C_1-C_4), 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.

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, tosilato y trometamina, lo cual no debe representar una limitación.

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

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 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.

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.

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.

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 la mencionada 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.

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

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. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un método conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado. 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.

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.

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.

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 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 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 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 elíxires, 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 elíxires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del 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 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 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.

Los compuestos de la fórmula 1, así como sus sales también 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. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspartamida 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.

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).

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.

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.

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.

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 espray.

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 y tabletas estériles.

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.

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 70 kg de peso, 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 arriba.

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

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

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 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

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 quinasas. Entre estas enfermedades se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica (o angiogénesis) que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y otros).

La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente inocuas 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, la presente revelación comprende el uso de los compuestos de la invención de acuerdo con la reivindicación 1 según la invención y/o de sus sales fisiológicamente inocuas 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.

La presente revelación también comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por las tirosina quinasas o una dolencia inducida por las tirosina quinasas 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 la presente 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 quinasas" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosina quinasas. Las tirosina quinasas 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 quinasas, se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

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

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

En este caso, se prefiere la Met-quinasa.

Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales 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 quinasas por medio de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

Particularmente se prefiere el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son afectadas por inhibición de la Met-quinasa 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.

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.

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:

(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, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, 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);

(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 aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α-reductasa, como finasterida;

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

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina / treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de las tirosina quinasas 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;

(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 αvß3 y angiostatina);

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

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

(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, timidinquinasa 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.

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	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Estramustinfosfato
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	

Tabla 1.		
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiroplatino Carboxiftalatoplatino 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-Fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (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)
Antitumorales-Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinp Porfiromicina 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 antimitóticos	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)	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)

Tabla 1.		
	T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	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 aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrazol 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 perilílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) 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)

Tabla 1.		
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-Metoxiostradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Tabla 1.		
Agentes diferentes	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-100 (antagonista de gal3 GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (inihbidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxigenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifeno (Antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnasa (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (Agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteina (Agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (Inihibidor 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) Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)
	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 (inhibidor de activador de plasminogen, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma Millennium) SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma) TLK-286 (Inhibidor de glutationa S-transferasa, Telik) PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis)	Gemtuzumab (anticuerpos CD33-Wyeth Ayerst) PG2 (intensificador de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion) Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH) MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology)

Tabla 1.		
	Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech) CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex)	Urocidina (Promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (Promotor de apoptosis, Pharmacia)

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

ENSAYOS

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

Medición de la actividad de la Met-quinasa

La Met-quinasa 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 quinasa, 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 ^{32}P-ATP, ^{33}P-ATP). Al existir un compuesto inhibidor, 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 (fosfo-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 quinasa):

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 de quinasa descrita abajo.

La Met-quinasa y el sustrato poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ^{33}P-ATP radiomarcado en presencia y ausencia de sustancias de ensayo en un volumen total de 100 μl a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detiene con 150 μl de una solución de EDTA de 60 mM. Tras incubar durante otros 30 min a temperatura ambiente, se filtran los sobrenadantes por succión y las cavidades se lavan tres veces 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). Como valor pleno se usa la reacción de quinasa sin inhibidor. Éste 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 (IC_{50}) se efectúa utilizando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de quinasa por cavidad:

30 μl de amortiguador de pH de ensayo

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 ^{33}P-ATP)

50 μl de mezcla de Met quinasa/sustrato en amortiguador de pH de ensayo;

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

Soluciones utilizadas:

- Amortiguador de pH del ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 μM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

1 mM de ditiotreitol (DTT)

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

- Solución de detención:

60 mM de Titriplex III (EDTA)

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

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

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

Ensayos in vivo

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.

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 LxAxA/2.

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

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.

Punto de fusión F. en °C.

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

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:

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

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

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

3.8 a 4.2 min: 0:100

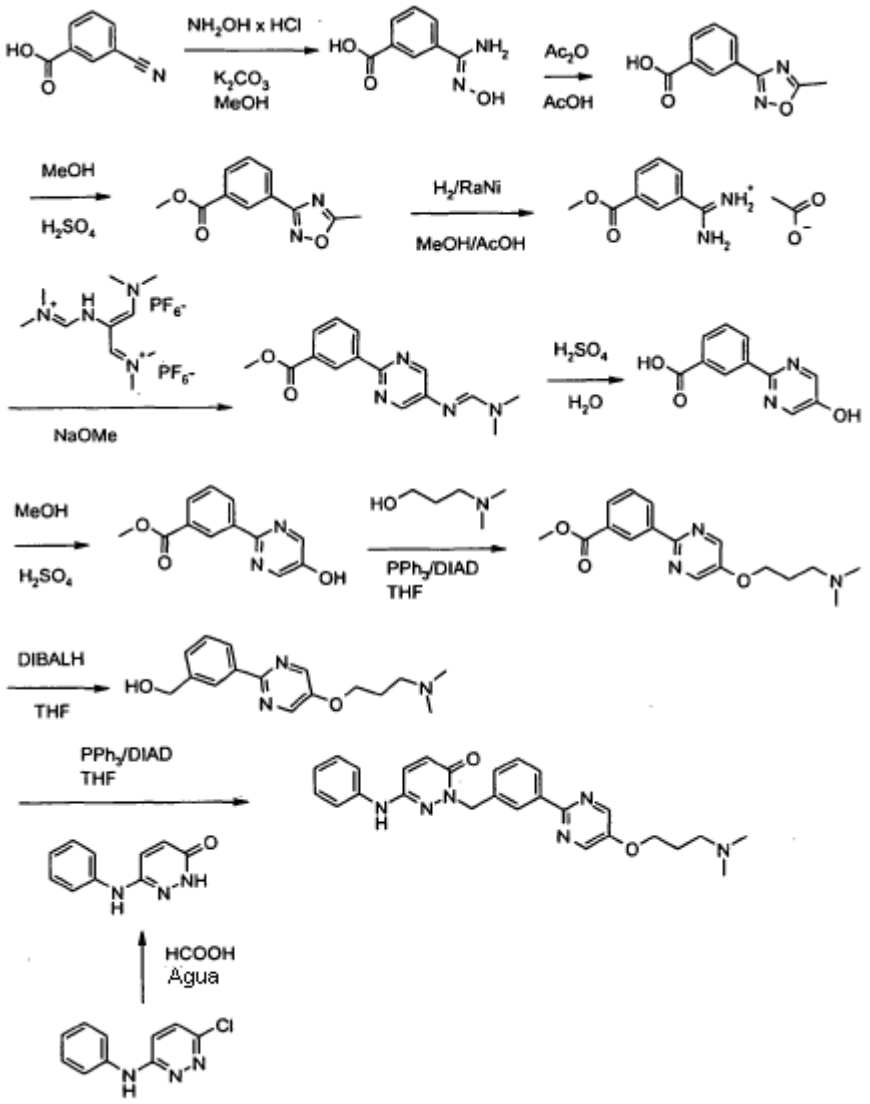
Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, diámetro interno 3 mm

Longitud de onda: 220nm

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

Ejemplo 1

La preparación de 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona ("A1") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



1.1 A una suspensión mantenida a 30 °C de 500 g (3.40 mol) de ácido 3-cianobenzoico en 8 l de metanol se adicionan a porciones, revolviendo, 1382 g (10.0 mol) de carbonato de potasio. A continuación, a una temperatura interna de de 40 - 45°C, se adicionan , en pequeñas porciones, 695 g (10.0 mol) de cloruro de hidroxilamonio. Luego se calienta la mezcla de reacción por 15 horas hasta ebullición. La mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 37%. El precipitado generado se filtra aplicando succión, se lava con agua y se seca al vacío: ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico como cristales incoloros; ESI 181.

1.2 Una mezcla de 614 g (3.41 mol) de ácido 3-(N-hidroxicarbamimidoil)-benzoico, 756 ml (8.0 mol) de anhídrido acético y 2 l de ácido acético se calienta por 14 horas a una temperatura de 118°C. La mezcla de reacción se enfría a 6°C y se filtra con succión. El residuo se lleva a 2 l de agua, se filtra usando succión y se lava bien con agua. El residuo se recristaliza a partir de etanol/agua: ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico como cristales incoloros; F. 225°; ESI 205.

1.3 Una suspensión de ácido 30.0 g (147 mmol) 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 150 ml de metanol se mezcla con 7.83 ml (147 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta por 18 horas hasta hacer ebullición. La mezcla de reacción se enfría en baño con hielo, se mezcla con agua, se filtra usando succión y se lava con agua: éster etílico de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico como cristales incoloros; ESI 219.

1.4 Una solución de 327 g (1.47 mol) de éster metílico de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico en 3 l de metanol se mezcla con 150 ml de ácido acético, 150 ml de agua y 50 g de níquel Raney humedecido con agua y se hidrogena por 18 horas a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se lleva a ter.-butilmetiléter, se calienta hasta ebullición y se filtra usando succión. El residuo se seca al vacío: acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio como cristales incoloros; ESI 179.

1.5 A una suspensión de 259 g (1.09 mol) de acetato de 3-metoxicarbonilbenzamidinio y 528 g (1.08 mol) de ({2-dimetilamino-1-[dimetilimoniometil]-vinilamino}-metilen)-dimetil-amonio-di-hexafluorofosfato (preparado de acuerdo con C. B. Dousson et al., Synthesis 2005, 1817) en 1 l de metanol se adicionan a gotas, revolviendo, 2.2 l de una solución de etanolato de sodio de 1,5 M recién preparada. Luego se calienta la mezcla de reacción durante 40 min a 60°C y se mantiene a estas temperatura por 30 min. Luego se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluye con 10 l de diclorometano y se lava tres veces cada una con 5 l de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza a partir de acetato de etilo: éster metílico de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico como cristales de color beige; F. 140°, ESI 285.

1.6 Una suspensión de 103.5 g (364 mmol) de éster metílico de ácido 3-[5-(Dimetilamino-metilenamino)-pirimidin-2-il]-benzoico en 1.3 l de agua se mezcla con 160 ml (2.88 mol) de ácido sulfúrico concentrado y se calienta por 4 horas hasta ebullición. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se filtra usando succión. El residuo se lava con agua y se seca al vacío: ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico como cristales amarronados; ESI 217.

1.7 Una suspensión de 88.0 g (366 mmol) de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico en 1.4 l de metanol se mezcla con 32.7 ml (445 mmol) de cloruro de tionilo y se calienta por 2 horas a 80°C. Luego se adicionan 20 ml (276 mmol) de cloruro de tionilo y después de 2 horas una vez más 10 ml (138 mmol) de cloruro de tionilo. Después de cada adición la mezcla de reacción se revuelve por 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se concentra al vacío a un volumen cercano a 300 ml. El precipitado generado se filtra y se seca al vacío: éster metílico de ácido 3-(5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico como cristales amarronados; ESI 231.

1.8 Una solución obtenida bajo nitrógeno de 6.1 g (26.5 mmol) de éster metílico de ácido (5-hidroxipirimidin-2-il)-benzoico, 10.5 g (39.8 mmol) de trifenilfosfina y 4.76 ml (39.8 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol en 200 ml de THF se enfría en baño de hielo y lentamente, revolviendo, se adicionan 8.21 ml (39.8 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de 2 horas de revolver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora al vacío. El residuo se divide entre diclorometano y solución acuosa saturada de hidro-sulfato de potasio. La fase acuosa se separa, se lleva a un valor pH de 12 con lejía de sosa acuosa saturada y se extrae dos veces con 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: éster metílico del ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]–benzoico como cristales incoloros; ESI 316.

1.9 A una solución mantenida bajo nitrógeno de 12,6 g (40,0 mmol) de éster metílico del ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico en 200 ml de THF se añaden gota a gota, revolviendo, 200 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. Después de revolver durante 1 hora a temperatura ambiente, se añaden gota a gota 10 ml de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. El precipitado obtenido se filtra por succión y se lava con diclorometano. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se extrae en una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo. El precipitado obtenido se filtra por succión, se lava con éter de petróleo y se seca al vacío: {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol como cristales incoloros; F. 95 - 97°; ESI 288.

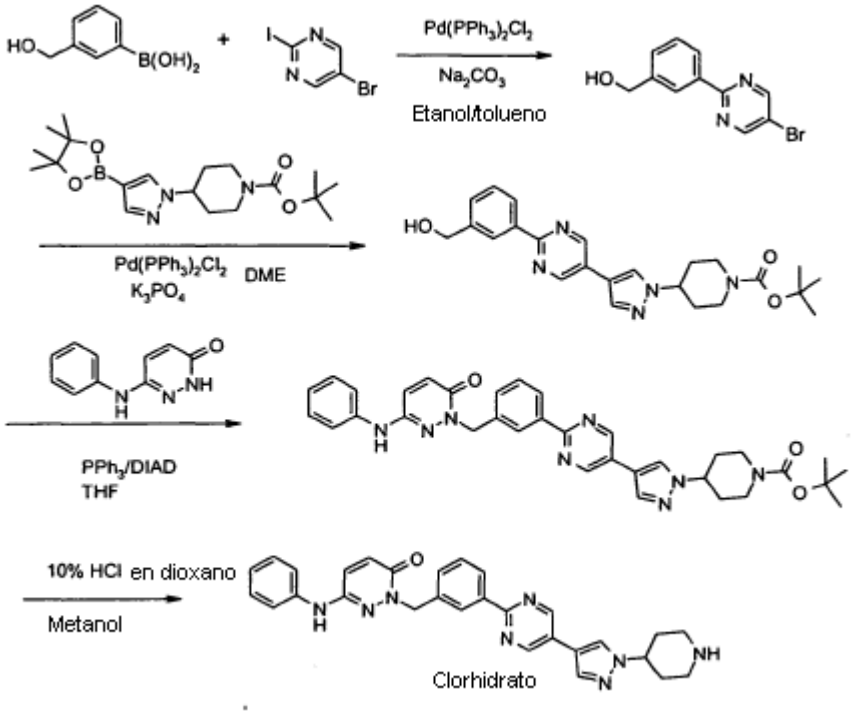
1.10 Una solución de 2.14 g (10.0 mmol) de 3-cloro-6-anilinopiridazina (preparada según F. Yoneda et al., Chem. Pharm. Bull. 11, 740-744, 1963) en 14 ml de ácido fórmico se mezcla con 14 ml de agua y se revuelve durante 11 días a 100°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. El precipitado generado se filtra usando succión, se lava con agua y se seca al vacío: 6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillentos; ESI 188.

1.11 Una solución de 144 mg (0.50 mmol) de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 5 ml de THF se mezcla con 122 mg (0.65 mmol) de 6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona y 199 mg (0.75 mmol) de trifenilfosfina. La suspensión generada se enfría en baño de hielo y se adicionan a gotas lentamente 155 μl (0.75 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. Después de 2 horas de revolver a temperatura ambiente se evapora la mezcla de reacción y el residuo se cromatografía en un columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se purifican y se cristalizan con ter.butilmetiléter: 2-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillentos; ESI 457

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] 1.91 (quinteto, J = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.87 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.20 (m, 3H), 7.49 (m, 4H), 8.23 (dt, J1 = 6.9 Hz, J2 = 1.5 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.64 (s, 2H), 9.02 (bs, 1 H).

Ejemplo 2

La preparación de 6-Fenilamino-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A2") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



2.1 Una solución mantenida bajo nitrógeno de 95.0 g (332 mmol) de 5-bromo-2-yodopirimidina en 325 ml tolueno se mezcla con una solución de 70.0 g (660 mmol) de carbonato de sodio en 325 ml de agua y la mezcla se calienta a 80°C. A la misma se adicionan 2.3 g (3.3 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) y a continuación se añade gota a gota una solución de 50.0 g (329 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)-bencenborónico en 650 ml de etanol. La mezcla de reacción se revuelve por 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se mezcla con 1 l de acetato de etilo y 1 l de agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza a partir de 2-propanol: [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol como cristales de color amarillo claro; ESI 265,267.

2.2 Una suspensión mantenida bajo nitrógeno de 2,65 g (10,0 rnmol) de (3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol y 3,96 g (10,5 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4- [4-(4,4,5,5-tetrametil-[l,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxílico (preparado según el documento WO 2007/066187) se mezcla con 4,25 g (20,0 mmol) de fosfato tripotásico trihidratado y se calienta hasta 80°C. Se añaden 843 mg de cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se combina con agua y diclorometano y se filtra. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol: éster ter-butílico del ácido 4-{4-[2-(3-hidroximetilfenil)-pirimidin-5-il]-pirazol-1-il}-piperidin-1-carboxílico en forma de cristales incoloros; ESI 436.

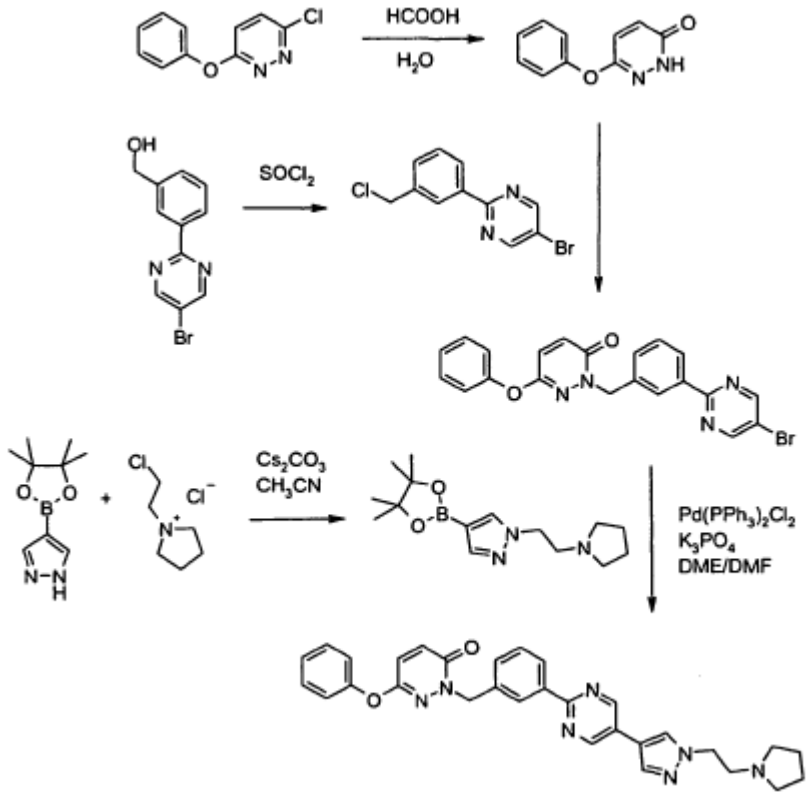
2.3 Una solución de 196 mg (1,05 mmol) de 6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona, 592 mg (1,36 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-{4-[2-(3-hidroximetilfenil)-pirimidin-5-il]-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxílico y 412 mg (1,57 rnmol) de trifenilfosfina en 10 ml de THF se enfría en baño de hielo y se añaden gota a gota 311 μl (1,57 mmol) de diisopropilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano / metanol como eluyente: éster terbutílico del ácido 4-(4-{2-[3-(6-oxo-3-fenilamino-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il}-pirazol-l-il)-piperidin-1-carboxílico como cristales amarillos; ESI 605.

2.4 Una suspensión de 341 mg (0,564 mmol) de éster terbutílico del ácido 4-(4-{2-[3-(6-oxo-3-fenilamino-6H-piridazin-lilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico en una mezcla de 5 ml de HCl al 10% en dioxano y 1 ml de metanol se calienta brevemente hasta ebullición. Se deja enfriar, se filtra con succión el precipitado obtenido y se lava con éter ter. -butilmetílico: clorhidrato de 6-fenilamino-2- {3- [5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillentos; ESI 505;

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] 2.25 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.57 (m, 1 H), 5.23 (s, 2H), 6.86 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (m, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.17 (m, 1 H), 9.18 (s, 2H), 9.33 (bs, 1 H), 9.42 (m, 1H).

Ejemplo 3

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



3.1 Una solución de 3.10 g (15.0 mmol) de 3-cloro-6-fenoxi-piridazina en 21 ml de ácido fórmico se mezcla con 21 ml de agua y se calienta por 85 horas a 95°C. La mezcla de reacción se enfría y con lejía de sosa acuosa al 23% se lleva a un valor de pH de 6. El precipitado obtenido se filtra usando succión, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtiene 6-fenoxi-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 189.

3.2 A 159 ml (2.19 mol) de cloruro de tionilo mantenido a 30°C se adicionan a porciones, revolviendo, 116 g (438 mmol) de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol. La solución de reacción obtenida se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora. El residuo se extrae en tolueno y se evapora nuevamente. Este procedimiento se repite tres veces. El residuo se recristaliza a partir de tolueno: 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-pirimidina como cristales incoloros; F. 148°; ESI 283, 285, 286.

3.3 Una suspensión de 1.64 g (8.70 mmol) de 6-fenoxi-2H-piridazin-3-ona en 17.5 ml de DMF se mezcla con 2.59 g (9.14mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometilfenil)-pirimidina y 2.84 g (8.70 mmol) de carbonato de cesio y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua. El precipitado obtenido se filtra usando succión, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtiene 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-fenoxi-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 435, 437.

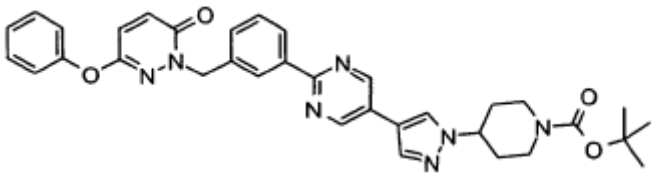
3.4 Una solución de 10.0 g (50.5 mmol) de éster pinacólico de ácido pirazol-4-borónico se disuelve en 100 ml de acetonitrilo y se mezcla con 17.5 g (101 mmol) clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidin y 49.4 g (152 mmol) de carbonato de cesio. La suspensión obtenida se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra usando succión y se lava con acetonitrilo. El filtrado se evapora y se divide 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-iletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como aceite de color naranja claro que cristaliza paulatinamente; ^{1}H-NMR (d_6-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, 1 H), 7.93 (s, 1H).

3.5 Una suspensión de 218 mg (0.50 mmol) de 2-[3-(5-bromopirimidin-2-il)-bencil]-6-fenoxi-2H-piridazin-3-ona, 251 mg (0.75 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (contenido 87%) y 230 mg (1.00 mmol) de fosfato tripotásico trihidrato en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de DMF se calienta bajo

nitrógeno a 85°C. Luego se adicionan 35.0 mg (0.05 mmol) de bis(trifenilfosfin)-paladio (II) cloruro y 9 μl (0.07 mmol) de trietilamina y 42 horas a 85°C. La mezcla de reacción se divide entre THF y solución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol / éter ter.butílico como eluyente . Se obtiene 6-fenoxi-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona como material amarillento; ESI 520.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] 1.68 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.32 (m, 4H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.15 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.20 (m, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.45 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.29 (bs, 1 H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.16 (s, 2H).

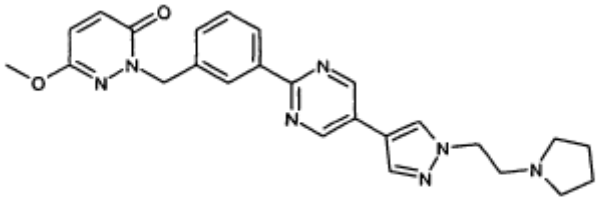
De modo análogo se prepara el siguiente compuesto:



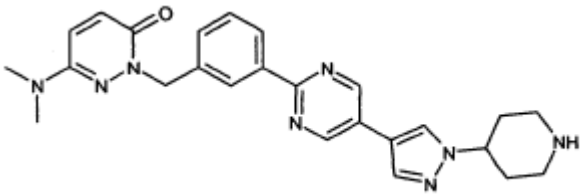
Éster ter.-butílico de ácido 4-(4-{2-[3-(6-oxo-3-fenoxi-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico.

Se convierte de manera análoga al ejemplo 2 con dioxano / HCl en de 6-fenoxi-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona clorhidrato ("A4").

De modo análogo al ejemplo 3 se obtienen los siguientes compuestos

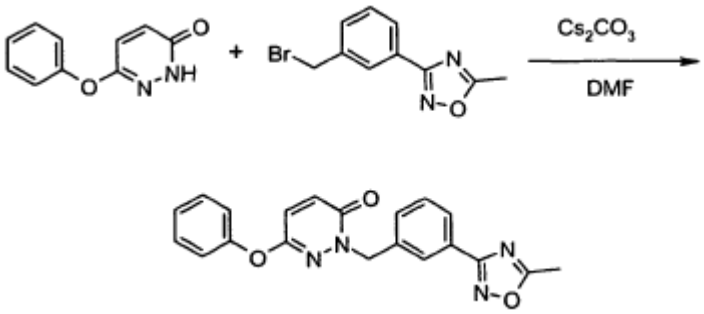


"A5"

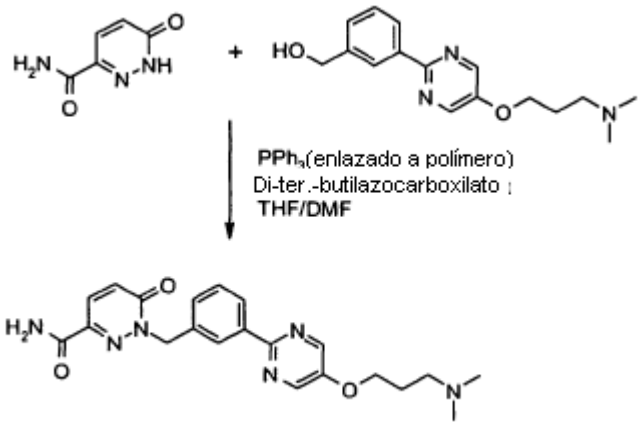


"A6".

El compuesto 2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-fenoxi-2H-piridazin-3-ona ("A7") se prepara según el siguiente esquema de síntesis:



Preparación de amida de ácido 1-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico ("A8")



Una solución de 72.6 mg (0.522 mmol) de 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxamida (preparación según King, McMillan, J. Am. Chem. Soc. 74, S. 3222, 1952) y 150 mg (0.522 mmol) de amida de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol en 3 ml de THF y 1 ml de DMF se mezclan con 261 mg de trifenilfosfina enlazado a polímero y 184 mg (0.783 mmol) de di-ter.-butilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente, luego se filtra sobre tierras de diatomeas y se evapora el filtrado. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa: trifluoracetato de amida de ácido 1-{3-(5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico como aceite incoloro; ESI 409;

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] 2.15 (m, 2H), 2.83 (d, J = 4 Hz, 6H), 3.25 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.70 (bs, 1 H), 7.88 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.97 (bs, 1 H), 8.24 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.29 (bs, 1 H), 8.65 (s, 2H), 9.39 (bs, 1 H).

Datos farmacológicos

Inhibición de Met-quinasa

Tabla 1

Compuesto No.	IC_{50} (Enzima)	IC_{50} (célula)
"A1"	A	B
"A2"	A	B
"A3"	A	B
"A4"	B	B
"A8"	B	B
IC_{50}: 1 nM -0,1 μM = A 0,1 mM -10 μM = B > 10 μM = C		

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I 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.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I 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.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

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

Ejemplo E: Tabletas

Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera 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

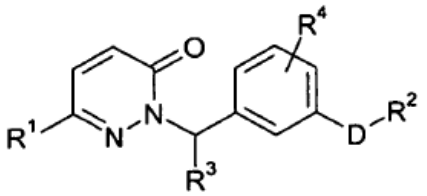
Se ponen 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

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



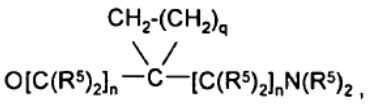
I

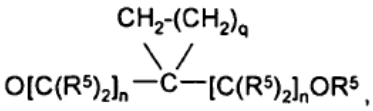
donde

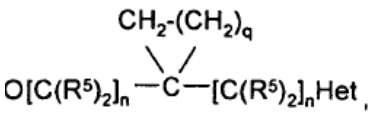
D significa un heterociclo insaturado o aromático de cinco o seis miembros con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con Hal y/o A,

R^1 significa OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $O[C(R^5)_2]nHet$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $N(R^5)_2$, $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$, $NR+[C(R^5)_2]_nHet$, $NR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_pOR^5$, $CONR^5[C(R^5)_2]_nHet$, COHet o COA,

R^2 significa H, A, Hal, OH, OA, $N(R^5)_2$, $N=CR^5N(R^5)_2$, SR5, NO_2, CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA, NR^5SO_2A, $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_mA$, $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $[C(R^5)_2]_nHet$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $O[C(R^5)_2]_nHet$, $S[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $S[C(R^5)]_nHet$, $NR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,-$NR^5[C(R^5)_2]_nHet$, $NHCON(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet$, $NHCO[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCO[C(R^5)_2]_nHet$, $CON(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $CONR^5[C(R^5)_2]_nHet$, COHet, COA, $O[C(R^5)_2]_nNR^5COZ$, $O[C(R^5)_2]_nNR^2COHet^1$, $O[C(R^5)_2]_nCyc[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $O[C(R^5)]_nCyc[C(R^5)]_nOR^5$, $O[C(R^5)_2]_nCyC[C(R^5)_2]_nHet^1$,







Z $O[C(R^5)_2]_nCR^5(NR^5)_2COOR^5$, $O[C(R^5)_2]_nNR^5CO[C(R^5)_2]_nNR^5COA$, $O[C(R^5)_2]_nNR^5COOA$, $O[C(R^5)_2]_nCONR^5$-A, $O[C(R^5)_2]_nCO$-NR^5-$[C(R^5)_2]_nHet^1$, $O[C(R^5)_2]_nCONH_2$, $O[C(R^5)_2]_nCONHA$, $O[C(R^5)_2]_nCONA_2$, $O[C(R^5)_2]_nCO$-NR^5-$[C(R^2)_2]_nN(R^5)_2$ o OCOA, $CR^5(NR^5)_2CR^5(OR^5)A$,

R^3 significa H o A,

R^4 significa H, A o Hal,

R^5 significa H o A',

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, y/o donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O, NH, S, SO, SO_2 y/o grupos CH=CH, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br,

A' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Cyc significa cicloalquileno con 3-7 átomos de C,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos o mono-, bi- o trisustituidos con Hal, A, OR^5, $N(R^5)_2$, SR^5, NO_2, CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA, NR^5SO_2A, $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $[C(R^5)_2]_nHet^1$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $O[C(R^5)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]nHet^1$, $NHCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$ y/o $OCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$,

Het significa un heterociclo mono-, bi- o tricíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono-, bi- o trisustituido con Hal, A, OR^5, $N(R^5)_2$, SR^5, NO_2, CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA, NR^5SO_2A, $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, $[C(R^5)_2]_nN(R^5)_2$, $[C(R^5)_2]_nHet^1$, $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $O[C(R^5)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCOO[C(R^5)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $NHCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$, $OCONH[C(R^5)_2]_nHet^1$, CO-Het^1, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het^1 significa un heterociclo monocíclico saturado con 1 a 2 átomos de N y/o O, el cual puede estar mono- o bisustituido con A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0, 1 o 2,

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

p significa 2, 3, 4, 5, o 6,

q significa 1, 2, 3, 4 o 5,

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

2. Compuestos según la reivindicación 1, donde

R^1 significa OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ o $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$,

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

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

R^2 significa $(C(R^5)_2]_nHet$ u $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,

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

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, donde

R^3 significa H o Metilo,

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

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, donde

Ar significa fenilo,

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

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, donde

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F, y/o donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O,

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

7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, donde

R^4 significa H,

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

8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-7, donde

Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono- o bisustituido con $[C(R^5)_2]_nHet^1$,

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

9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, donde

Het significa pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo,

en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con $[C(R^5)_2]_nHet^1$,

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

10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-9, donde

Het^1 significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con =O y/o A,

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

11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10, donde

D significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-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- o bi- o trisustituidos con Hal y/o A,

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

12. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-11, donde

R^1 significa OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ o $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$,

R^2 significa $[C(R^5)_2]_nHet$ o $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,

R^3 significa H o metilo,

R^4 significa H,

R^5 significa H o A',

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

y/o donde uno o dos Grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O,

A' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Ar significa fenilo,

Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono- o bisustituido con $[C(R^5)_2]_nHet^1$,

Het^1 significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con =O y/o A,

D significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-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 con Hal y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

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

p significa 2, 3, 4, 5, o 6,

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

13. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-12, donde

R^1 significa OH, OA, $O[C(R^5)_2]_nAr$, $N(R^5)_2$, $CON(R^5)_2$ o $NR^5[C(R^5)_2]_nAr$,

R^2 significa $[C(R^5)_2]_nHet$ o $O[C(R^5)_2]_pN(R^5)_2$,

R^3 significa H o metilo,

R^4 significa H,

R^5 significa H o A',

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

y/o donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por O,

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

Ar significa fenilo,

Het significa pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo,

en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o bisustituidos con $[C(R^5)_2]_nHet^1$,

Het^1 significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar sustituidos una vez con A,

D significa tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, tiadiazol-diilo, piridazin-diilo, pirazin-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo,

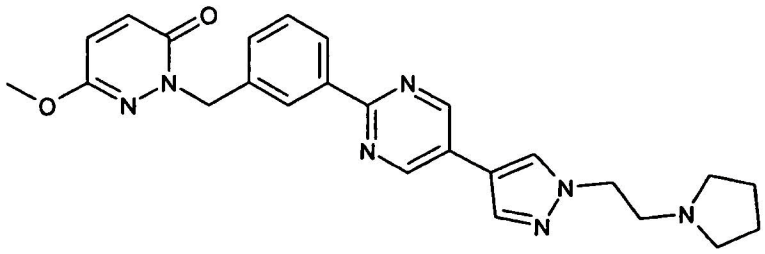
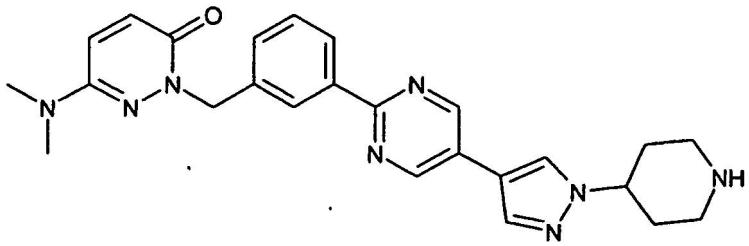
Hal significa F, Cl, Br o I,

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

p significa 2, 3 o 4,

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

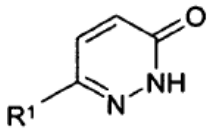
14. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

No.	Estructura y/o nombre
"A1"	2-{3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-fenilamino-2H-piridazin-3-ona
"A2"	6-Fenilamino-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A3"	6-Fenoxi-2-(3-{5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A4"	6-Fenoxi-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A5"	
"A6"	
"A7"	2-[3-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-fenoxi-2H-piridazin-3-ona
"A8"	Amida de ácido 1-{3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-6-oxo-1,6-dihydro-piridazin-3-carboxílico

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

15. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-14 así como sus de sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica caracterizado porque

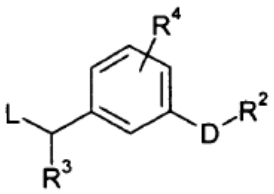
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



II

donde R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



III

donde D, R^2, R^3 y R^4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

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

y/o

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

16. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1-14 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

17. Uso de compuestos según la reivindicación 1-14 así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumos sólido o un tumor del sistema sanguíneo o inmune.

18. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de de las reivindicaciones 1 a 14 y/o sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

19. Kit que se compone de envases separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, y/o de sus sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

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