(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 398 023**

(51) Int. CI.:

C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2009 E 09768339 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2373647**

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

(30) Prioridad:

08.01.2009 DE 102009004061

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2013

(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

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 piridazinonas

FUNDAMENTO DE LA PRESENTE INVENCIÓN

El objeto de la presente invención consiste en hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, particularmente aquellos que se puedan utilizar para la preparación de fármacos.

La presente revelación hace referencia a compuestos y a la utilización de compuestos, en los que cumplen una función la inhibición, la regularización y/o la modulación de la transducción de señales de las quinasas, particularmente las tirosina quinasas y/o serina/treonina quinasas, además de las composiciones farmacológicas que contienen dichos compuestos, así como la utilización de los compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas a las quinasas. La presente invención hace referencia, particularmente, a compuestos y a la utilización de compuestos en los que cumplen una función la inhibición, la regularización y/o la modulación de la transducción de señales de las met-quinasas.

Uno de los principales mecanismos mediante los cuales se logra la regulación celular, consiste en la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana, que por otra parte modula los recorridos bioquímicos en la célula. La fosforilación protéica representa un desarrollo mediante el cual las señales intracelulares se propagan de molécula a molécula, hecho que resulta finalmente en una respuesta celular. Dichas cascadas de transducción de señales se encuentran altamente reguladas, y con frecuencia se superponen, como ocurre en el caso de la presente invención, de una pluralidad de proteínas quinasas, así como fosfatasas. La fosforilación de proteínas se realiza principalmente en los radicales de serina, treonina o tirosina y, por lo tanto, las proteínas quinasas se han clasificado de acuerdo con su especifidad en relación con el stio de fosforilación, es decir, las serina/treonina quinasas y las tirosina quinasas. Dado que la fosforilación es un proceso de esta clase ampliamente extendido en las células, y dado que los fenotipos de células son influenciados en gran parte por la actividad de dichos recorridos, actualmente se supone que una cantidad de estados de enfermedades y/o dolencias, se pueden reducir, ya sea mediante una activación divergente o bien mediante mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasas. A continuación, se ha prestado especial atención a la caracterización de dichas proteínas y compuestos, que son aptos para la modulación de su actividad (artículo de investigación, ver: Weinstein-Oppenheimer y otros, Pharma. &. Therap., 2000, 88, 229-279).

La función de los receptores tirosina quinasa Met, en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met en relación con el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), son descritos por S. Berthou y otros en Oncogénesis, Vol. 23, Nº 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 descrito en dicho documento, un compuesto de pirrol-indolina, resulta apropiado potencialmente para la lucha contra el cáncer. Otro inhibidor de met quinasa para la terapia contra el cáncer, es descrito por J.G. Christensen y otros en Cáncer Res. 2003, 63(21), 7345-55. Existen informes sobre otro inhibidor de tirosina quinasa para la lucha contra el cáncer, H. Hov y otros en Investigación de cáncer clínico, vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está orientado contra el receptor de HGF, c-met. Además, en dicho documento se informa que HGF y met conducen considerablemente a un proceso maligno de diferentes formas de cáncer, como por ejemplo, mieloma múltiple.

La síntesis de compuestos reducidos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las tirosina quinasas y/o serina/treonina quinasas, particularmente la met quinasa, por lo tanto, resulta conveniente y consiste en un objeto de la presente invención.

Se ha descubierto que los compuestos conformes a la presente invención y sus sales, ante una compatibilidad óptima, presentan propiedades farmacológicas muy valiosas.

En particular, la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de las met quinasas, composiciones que contienen dichos compuestos, así como el método para su utilización para el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la met quinasa, como angiogénesis, cáncer, formación, crecimiento y propagación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades de la vista como degeneración macular asociada a la edad, neovascularización coroidea y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, cicatrización, rechazo en caso de trasplante, enfermedades metabólicas y del sistema inmunológico, también enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes, y enfermedades de los vasos sanguíneos, y también de la inestabilidad y transmisibilidad (permeabilidad) y similares en el caso de los mamíferos.

Los tumores sólidos, particularmente los tumores que crecen rápidamente, se pueden tratar mediante la inhibición de la met quinasa. Entre dichos tumores sólidos se consideran la leucemia monocítica, los carcinomas de cerebro,

urogenital, del sistema linfático, del estómago, de laringe y pulmones, entre ellos el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de pulmón de células reducidas.

La presente invención hace referencia al método para la regulación, modulación o inhibición de la met quinasa para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en relación con la actividad no regulada o alterada de la met quinasa. En particular, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar también en el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias existentes contra el cáncer, y/o se pueden utilizar para reestablecer la eficacia de determinadas quimioterapias y radiaciones existentes contra el cáncer.

Además, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar para el aislamiento y para la investigación de la actividad o la expresión de la met quinasa. Además, resultan apropiados particularmente para la utilización en métodos de diagnóstico para las enfermedades en relación con la actividad no regulada o alterada de la met quinasa.

Se puede observar que los componentes conformes a la presente invención, en un modelo de tumor de xenotransplante, presentan un efecto antiproliferativo in vivo. Los compuestos conformes a la presente invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo, para la inhibición del crecimiento del tumor, para la reducción de la inflamación que acompaña a la enfermedad limfoproliferativa, para la inhibición del rechazo ante un transplante o de daños neurológicos debido a la reparación de tejidos, etc. Los presentes compuestos resultan útiles para fines profilácticos o terapéuticos. En este caso, el término “tratamiento” se utiliza como referencia, tanto a la inhibición de enfermedades así como al tratamiento de afecciones preexistentes. La inhibición de la proliferación se logra mediante la administración de los compuestos conformes a la presente invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo, para inhibir el crecimiento de tumores, el crecimiento metastásico, para reducir la restenosis que acompaña a las cirugías cardiovasculares, etc. Como alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o la mejora de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo, una especie primate, particularmente humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hámsters; conejos; caballos, vacunos, perros, gatos, etc. Los modelos animales resultan de interés para las investigaciones experimentales, en donde dichos modelos proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades en el ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los componentes conformes a la presente invención, se puede determinar mediante pruebas in vitro. Convencionalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto conforme a la presente invención, con diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo, que resulta suficiente para obtener los agentes activos, para inducir la muerte celular o para inhibir la migración, normalmente en el lapso aproximado de una hora hasta una semana. Para las pruebas in vitro se pueden utilizar células cultivadas de una muestra de biopsia. Después se cuentan las células viables restantes después del tratamiento. La dosis varía en relación con el compuesto específico utilizado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Convencionalmente, una dosis terapéutica resulta suficiente para reducir considerablemente la población celular indeseada en el tejido objetivo, mientras que se mantiene la vitalidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta lograr una reducción considerable, por ejemplo, al menos, aproximadamente el 50% de reducción de la carga celular, y se puede continuar hasta que no se observe esencialmente ninguna célula no deseada en el cuerpo.

Para la identificación de un recorrido de transmisión de señales, y para comprobar las interacciones entre los diferentes recorridos de transmisión de señales, diferentes científicos han desarrollado modelos apropiados o sistemas de modelos, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (por ejemplo, Khwaja y otros, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo, White y otros, Oncogénesis, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en las cascadas de transmisión de señales, se pueden utilizar compuestos que interactúan para modular la señal (por ejemplo, Stephens y otros, Bioquímica J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos conformes a la presente invención se pueden utilizar también como reactivos para la prueba de los recorridos de transmisión de señales asociados a las quinasas, en animales y/o en modelos de cultivos celulares, o en las enfermedades clínicas mencionadas en dicha solicitud.

La medición de la actividad de las quinasas es una técnica que resulta bien conocida por el experto en el arte. Los sistemas genéricos de pruebas para la determinación de la actividad de las quinasas con sustratos, por ejemplo, histona (por ejemplo, Alessi y otros, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o con la proteína mielina básica, se describen en la literatura (por ejemplo, Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de los inhibidores de quinasas, se encuentran a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el caso del ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y otros, J. of. Prueba biomolecular, 2002, 7, 11-19) y del ensayo FlashPlate, se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con γATP. Ante la presencia de un compuesto inhibidor, no se comprueba ninguna o se puede comprobar una señal radioactiva

reducida. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP), resultan útiles como métodos de ensayo (Sills y otros, J. de prueba biomolecular, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos, utilizan anticuerpos fosfo específicos (anticuerpos anti fosfo). El anticuerpo anti fosfo sólo enlaza el sustrato fosforilado. Dicho enlace se puede comprobar con un segundo anticuerpo anti-ovejas conjugado con peroxidasa, mediante quimioluminiscencia (Ross y otros, 2002, Bioquímica J.).

Existen una pluralidad de enfermedades con una desregulación de la proliferación celular y de la muerte celular (apoptosis). Las afecciones de interés abarcan las mencionadas a continuación, sin embargo, no se limitan a dichas enfermedades. Los compuestos conformes a la presente invención resultan útiles en el tratamiento de una serie de afecciones diferentes en las que la proliferación y/o la migración de células musculares lisas y/o células inflamadas, se encuentra en la capa de la íntima de un vaso, dando como resultado el sangrado ilimitado de dicho vaso, por ejemplo, en el caso de lesiones oclusivas neointimales. Entre las enfermedades vasculares oclusivas de interés en transplantes, se consideran la arteriosclerosis, las enfermedades vasculares coronarias después de un transplante, la estenosis venosa en transplantes, reestenosis en prótesis, restenosis después de angioplastías o de la colocación de endoprótesis, y similares.

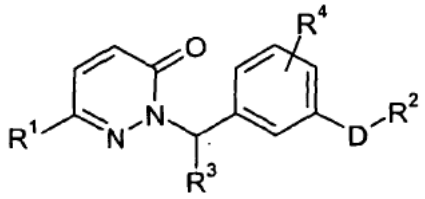
ESTADO DEL ARTE

Las dihidropiridazinonas para la lucha contra el cáncer, se describen en la patente WO 03/037349 A1. Otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune, y de enfermedades isquémicas e inflamatorias, se conocen a partir de las patentes EP 1 043 317 A1 y EP 1 061 077 A1. En las patentes 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 la patente US 4,397,854.

En la patente JP 57-95964 se revelan otras piridazinonas. Otros derivados de piridazinonas se describen como inhibidores de la met quinasa en las patentes WO 2008/017361 y WO 2007/065518.

RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCIÓN

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



I

en donde

D es un heterociclo insaturado o aromático de cinco elementos, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o puede ser monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal y/o A,

R^1 Ar, Het, A, OH, OA, $O[C(R^3)_2]_nAr$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $N(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_nAr$ o $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$,

R^2 es un heterociclo insaturado o aromático de cinco o seis elementos, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o puede ser monosustituido o disustituido mediante Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, Het^1, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CO-Het^1, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),

R^3 es H o A',

R^4 es H, A o Hal,

A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden ser reemplazados mediante OH, F, Cl y/o Br, y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados mediante

O, NH, S, SO, SO_2 y/o grupos CH=CH, o alquilo cíclico con 3 a 7 dátomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden ser reemplazados por OH, F, Cl y/o Br,

A' es alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden ser reemplazados mediante F,

Ar un fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal, A OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ y/o $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het un heterociclo saturado de uno, dos o tres núcleos, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, Het^1, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n$-Het^1, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CO-Het^1, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),

Het^1 un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser monosustituido o disustituido mediante A, OA, OH, Hal y/o =O (oxígeno carbonilo),

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0, 1 ó 2,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

p es 2, 3, 4, 5, ó 6,

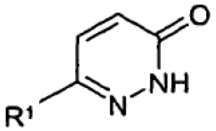
así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones. También son objeto de la presente invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, así como los diastereoisómeros de dichos compuestos.

La expresión "cantidad efectiva" indica la cantidad de un fármaco o de una sustancia activa farmacológica que genera una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano, la cual busca o a la cual aspira, por ejemplo, un investigador o un médico. Por otra parte, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente al que no se ha administrado dicha cantidad, presenta como resultado:

un tratamiento médico mejorado, una cura, prevención o supresión de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos colaterales, también la reducción del progreso de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que resultan efectivas para incrementar la función fisiológica normal. El objeto de la presente invención consiste también en la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo, en las proporciones 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera particularmente preferente, se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

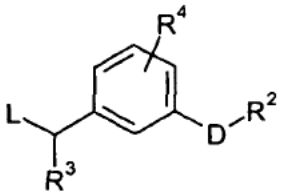
Los compuestos de la fórmula I y sus sales son objeto de la presente invención, así como en un método para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



II

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

reacciona con un compuesto de la fórmula III



III

en donde D, R^2, R^3 y R^4 presentan los significados indicados en la reivindicación 1, y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de manera funcionalmente reactiva,

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

Los radicales D, R^1, R^2, R^3 y R^4 presentan antes y después los significados indicados en la fórmula I, en tanto que no se indique lo contrario de manera expresa.

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

A significa, de manera particularmente preferente, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoretilo. Alquilo cíclico (cicloalquilo) significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Además, A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en donde también uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados mediante O. Por consiguiente, A significa, preferentemente, también 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo o 3-metoxipropilo.

A' significa alquilo no ramificado (lineal) o ramificado, y presenta 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C. A' significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, también pentilo, 1-, 2- ó 3-metilbutilo, 1,1- , 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1- , 2- , 3- ó 4-metilpentilo, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2- , 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, resulta preferente además, por ejemplo, trifluormetilo. A' significa de manera particularmente preferente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo o trifluormetilo.

R^1 significa preferentemente Ar o Het.

R^2 significa, de manera preferente, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, monosustituido en cada caso mediante A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$.

R^3 significa, de manera preferente, H o metilo. R^4 significa preferentemente H.

n significa preferentemente 0, 1 ó 2.

p significa preferentemente 2 ó 3.

q significa preferentemente 1, 2, 3 ó 4, de manera particularmente preferente 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-terc-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-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metil-sulfonilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m o p-aminosulfonil-fenilo.

Además, resulta preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dibromofenilo, 2,4- ó 2,5-dinitrofenilo, 2,5- ó 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- ó 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-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 de manera particularmente preferente un fenilo monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal y/o CN.

Het significa, otras sustituciones poco apreciadas, por ejemplo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, además se prefiere 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-ilo, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-ilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3- 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además resulta preferente 1,3-benzo-dioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos se pueden encontrar también parcial o completamente hidrogenados. En otras sustituciones poco apreciadas, Het puede significar, por ejemplo, también 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-,-3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- ó -5-ilo, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, - 6-, -7- ó -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-,-2-,-3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8- 3,4-dihidro-2Hbenzo[1,4]oxazinilo.

Además, resulta preferente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)-fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- ó 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ó -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-dihidro-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazolilo.

Het significa de manera particularmente preferente, un heterociclo aromático mononuclear, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o que puede ser monosustituido o disustituido mediante A.

Het significa de manera muy particularmente preferente pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante A.

Het^1 significa, de manera preferente, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante =O y/o A.

Het^1 es, de manera muy particularmente preferente, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos mediante A.

D significa preferentemente tiazoldiilo, tiofendiilo, furandiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazindiilo, pirazindiilo, piridindiilo o pirimidindiilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos, disustituidos o trisustituidos mediante Hal y/o A, de manera particularmente preferente es tiazoldiilo, tiofendiilo, furandiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazindiilo, pirazindiilo, piridindiilo o pirimidindiilo.

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, aunque también I, de manera particularmente preferente F o Cl.

Para la invención en su totalidad, se considera que todos los radicales que se presentan una pluralidad de veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir, que son independientes unos de otros. Los compuestos de la fórmula I pueden presentar uno o una pluralidad de centros quirales y, por lo tanto, se presentan en diferentes formas de estereoisómeros. La fórmula I comprende todas dichas formas.

En correspondencia, son objeto de la presente invención, particularmente, aquellos compuestos de la fórmula I en los que, al menos, uno de los radicales mencionados presenta uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos se pueden expresar mediante las siguientes fórmulas parciales la hasta II, que corresponden a la fórmula I, y en donde los radicales no indicados en detalle presentan el significado indicado en la fórmula I, en donde, sin embargo,

en Ia

D es tiazoldiilo, tiofendiilo, furandiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazindiilo, pirazindiilo, piridindiilo o pirimidindiilo;

en Ib

R^1 es Ar o Het;

en Ic

R^2 es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, monosustituido en cada caso mediante A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$;

en Id

R^3 es H o metilo;

en Ie

R^4 es H;

en If

Ar es fenilo monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal y/o CN;

en Ig

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden ser reemplazados mediante F, y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados mediante O;

en Ih

Het es un heterociclo aromático mononuclear, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o que puede ser monosustituido o disustituido mediante A;

en Ii

Het es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante A;

en Ij

Het^1 es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante =O y/o A;

en Ik

D es tiazoldiilo, tiofendiilo, furandiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazindiilo, pirazindiilo, piridindiilo o pirimidindiilo,

R^1 es Ar o Het,

R^2 es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, monosustituido en cada caso mediante A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

R^3 es H o metilo,

R^4 es H,

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden ser reemplazados mediante F, y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados mediante O;

Ar es fenilo monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal y/o CN,

Het es un heterociclo aromático mononuclear, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o que puede ser monosustituido o disustituido mediante A;

Het^1 un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser monosustituido o disustituido mediante A, OA, OH, Hal y/o =O (óxigeno carbonilo),

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

en II

D es tiazoldiilo, tiofendiilo, furandiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazindiilo, pirazindiilo, piridindiilo o pirimidindiilo,

R^1 es Ar o Het,

R^2 es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, monosustituido en cada caso mediante A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

R^3 es H o metilo,

R^4 es H,

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden ser reemplazados mediante F, y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados mediante O;

Ar es fenilo monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal y/o CN,

Het es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante A;

Het^1 es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante =O y/o A;

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I, y también los materiales de partida para su preparación, se preparan por lo demás mediante métodos de por sí conocidos, como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras de referencia como Houben-Weyl, Método de la química orgánica, editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), es decir, bajo condiciones de reacción que resultan conocidas y apropiadas para las transformaciones mencionadas. Además, se pueden utilizar también otras variantes de por sí conocidas, en este caso no mencionadas en detalle.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener, de manera preferente, en tanto que un compuesto de la fórmula II reacciona 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 de manera reactiva, como por ejemplo, un éster activado, un imidazolido o alquilsulfoniloxi con 1 a 6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos de C (preferentemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

La reacción se realiza generalmente en presencia de un medio neutralizador, preferentemente de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina. También puede resultar ventajosa la adición de un hidroxido, carbonato o bicarbonato de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente 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 entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, particularmente entre aproximadamente 60° y 90°. Como disolventes inertes resultan apropiados, por ejemplo, los hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorurados como tricloretileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilen-glicol-monometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilen-glicol-dimetiléter (diglimas); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como etilacetato o mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere particularmente etanol, tolueno, dimetoxietano o THF.

Resulta preferente en particular la reacción con trifenilfosfina y un azodicarboxilato, en el caso que en los compuestos de la fórmula III, L signifique OH. En este caso, la reacción se realiza preferentemente en THF a temperaturas de entre -15 y 5 °.

Además, los compuestos de la fórmula I se pueden obtener, de manera preferente, en tanto que un radical R^1 y/o R^2 se transforma en otro radical R^1 y/o R^2, en tanto que

i) un grupo halógeno o hidroxi se reemplaza mediante un radical alquilo, un radical heterocíclico o un radical arilo,

ii) un grupo carboxi se transforma en una amida,

iii) una amina se alquiliza,

iv) un grupo hidroxi se eterifica.

El intercambio de un átomo de halógeno se realiza preferentemente bajo las condiciones de un acoplamiento de Suzuki.

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

Además, los compuestos de las fórmulas I se pueden obtener en tanto que dichos compuestos se liberan de sus derivados funcionales mediante solvólisis, particularmente hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o bien, la hidrogenólisis, son aquellos que en lugar de uno o una pluralidad de grupos amino y/o hidroxi libres, contienen los grupos amino y/o hidroxi protegidos correspondientes, preferentemente aquellos que en lugar de un átomo H que se encuentra unido con un átomo N, portan un grupo protector de amino, 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' significa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

Además, se prefieren los materiales de partida que en lugar del átomo H de un grupo hidroxi, portan un grupo protector de hidroxi, por ejemplo, aquellas que corresponden a la fórmula I, pero que en lugar de un grupo hidroxifenilo, contienen un grupo fenilo R"O (en donde R" significa un grupo protector de hidroxi).

En la molécula del material de partida también se pueden encontrar una pluralidad de grupos amino y/o hidroxi protegidos, iguales o diferentes. En el caso que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, se pueden disociar en muchos casos de manera selectiva.

La expresión "grupo protector de amino" se conoce en general, y hace referencia a grupos que resultan apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino ante reacciones químicas, que sin embargo resultan simples de apartar, después de que la reacción química deseada haya sido realizada en otros puntos de la molécula. En particular, para dichos grupos se consideran convencionalmente los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituido o sustituidos. Dado que los grupos protectores de amino se apartan después de la reacción deseada (o del ciclo de la reacción), su forma y tamaño no resultan críticos; sin embargo, son preferentes aquellos con 1 a 20, particularmente 1 a 8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" se debe interpretar, en relación con el presente método, en el sentido

más amplio. Dicho término abarca grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, o de ácidos sulfónicos, así como particularmente grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y principalmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de esta clase de grupos acilo son los alcanoilos como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilos como fenilacetilo; aroilos como benzoilo o toluilo; ariloxialcanoilo como POA; alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralquiloxicarbonilo como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

La expresión "grupo protector de hidroxi" se conoce también en general, y hace referencia a grupos que resultan apropiados para proteger un grupo hidroxi ante reacciones químicas que, sin embargo, resultan simples de apartar después de que la reacción química deseada haya sido realizada en otros puntos de la molécula. Para esta clase de grupos resultan convencionales los grupos arilo, aralquilo o acilo, no sustituido o sustituidos, mencionados anteriormente, además los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxi no resultan críticos, dado que después de la reacción química deseada o del ciclo de la reacción, se apartan nuevamente. De manera preferente, son grupos con 1 a 20, particularmente 1 a 10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxi son, entre otros, terc-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, en donde se prefieren particularmente bencilo y terc-butilo. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen, de manera preferente, en forma de su terc-butiléster (por ejemplo, Asp(OBut)).

La liberación de los compuestos de la fórmula I se logra a partir de sus derivados funcionales, según los grupos protectores utilizados, por ejemplo, con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, aunque también con otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente adicional inerte resulta posible, aunque no siempre es necesaria. Como disolventes inertes resultan apropiados preferentemente los ácidos carboxílicos orgánicos, como por ejemplo, ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además, se consideran mezclas de los disolventes anteriormente mencionados. TFA se utiliza, preferentemente, en exceso sin la adición de un disolvente adicional, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico del 70 % en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentra convenientemente entre aproximadamente 0 y 50°, de manera preferente se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr se pueden disociar, por ejemplo, preferentemente con TFA en diclorometano, o con aproximadamente 3 a 5n de HCI en dioxano a 15-30°, los grupos FMOC con una solución de aproximadamente 5 a 50 % de dimetilamina, dietilamina o piperina en DMF a 15-30°. El grupo tritilo se utiliza para la protección de los ácidos amino histidina, asparraguina, glutamina y cisteína. La disociación se realiza según el producto final deseado, con TFA 10% tiofenol, en donde el grupo tritilo se disocia de todos los ácidos amino mencionados, cuando se utiliza TFA / anisol o TFA / tioanisol, sólo se disocia el grupo tritilo de his, asn y Gln, mientas que dicho grupo permanece en la cadena lateral Cys. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se utiliza para la protección de arg. La disociación se realiza, por ejemplo, con TFA en diclorometano.

Los grupos protectores que se pueden apartar mediante hidrogenolisis (por ejemplo CBZ o bencilo) se pueden disociar, por ejemplo, mediante el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de metal noble, como paladio, convenientemente sobre un portador como carbono). Como disolventes resultan apropiados además los indicados anteriormente, particularmente alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza generalmente a temperaturas de entre 0 y 100° aproximadamente, y con presiones de entre 1 y 200 bares aproximadamente, preferentemente a 20-30° y 1-10 bares. Una hidrogenolisis de los grupos CBZ se logra de manera óptima, por ejemplo, con Pd/C del 5 a 10 % en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados conformes a la presente invención se pueden utilizar en su forma final que no es sal. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de dichos compuestos en forma de sus sales farmacéuticas inofensivas, que se pueden derivar de diferentes ácidos y bases orgánicas e inorgánicas, mediante un procedimiento conocido por el especialista. Las formas de sal farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I, se producen en su mayor parte de manera convencional. En tanto que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, se puede conformar una de sus sales apropiadas, mediante la reacción del compuesto con una base apropiada para la sal de adición de base correspondiente. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I cuentan también entre ellas. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, se pueden conformar sales de adición de ácido, mediante el tratamiento de dichos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inofensivos, por ejemplo,

halogenuros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como sulfonatos de alquilo y de monoarilo como etansulfonato, toluensulfonato y sulfonato de benceno, así como otro ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En correspondencia, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inofensivas de los compuestos de la fórmula I, se consideran las siguientes: acetato, adipatp, alginato, arginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, campferato, sulfonato de alcanfor, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalina-sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, que sin embargo no representan limitación alguna.

Además, entre las sales de base de los compuestos conformes a la presente invención, se consideran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, que sin embargo no representan limitación alguna. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren el 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 derivan de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente inofensivas, se consideran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, entre ellas también aminas que se presentan naturalmente como sustituidas, aminas cíclicas, así como resinas básicas intercambiadoras de iones, 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, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), que sin embargo no representan limitación alguna.

Los compuestos de la presente invención que contienen los grupos básicos que contiene nitrógeno, se pueden cuaternizar con agentes como haluros de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; alquilsulfatos di(C_1-C_4), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C_{10}-C_{18}), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de alquilo arilo-(C_1-C_4), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con dichas sales se pueden preparar tanto compuestos conformes a la presente invención solubles en agua como solubles en aceite.

Entre las sales farmacéuticas preferidas, anteriormente mencionadas, se consideran el acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloruro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, que sin embargo no representan limitación alguna.

Se prefieren particularmente hidrocloruro, dihidrocloruro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I, se preparan mediante la puesta en contacto de la forma de base libre con una cantidad suficiente de ácido deseado, con lo cual la sal se presenta de la forma convencional. La base libre se puede regenerar de una manera convencional mediante la puesta en contacto de la forma de sal con una base, y la separación de la base libre. Las formas de bases libres se diferencian en cierto sentido de sus formas de sales correspondientes, en relación con propiedades físicas determinadas, como por ejemplo, la solubilidad en disolventes polares. Sin embargo, en la presente invención las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente inofensivas, de los compuestos de la fórmula I, se conforman con metales o aminas, como por ejemplo, metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos conformes a la presente invención, se preparan mediante la puesta en contacto de la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de base deseada, con lo cual la sal se presenta de la forma convencional. El ácido libre se puede regenerar mediante la puesta en contacto de la forma de sal con un ácido, y la separación del ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libres se diferencian en cierto sentido de sus formas de sales correspondientes, en relación con propiedades físicas determinadas, como por ejemplo, la solubilidad en disolventes polares. Sin embargo, en la presente invención las sales corresponden a sus respectivas formas de ácido libres.

En el caso que un compuesto conforme a la presente invención comprenda más de un grupo, que pueden conformar esta clase de sales farmacéuticamente inofensivas, la presente invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples convencionales, se consideran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, que sin embargo no representan limitación alguna.

En cuanto a lo dicho anteriormente, se observa que ante la expresión "sal farmacéuticamente inofensiva" en el presente contexto se entiende una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, particularmente cuando dicha forma de sal confiere a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre de la sustancia activa, o cualquier otra forma de sal de la sustancia activa que haya sido utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente inofensiva de la sustancia activa, también puede conferir a dicha sustancia activa en primer lugar una propiedad farmacocinética deseada, de la cual no disponía anteriormente, y puede incluso influir de manera positiva en la farmacodinámica de dicha sustancia activa en relación con su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Además, son objeto de la presente invención los fármacos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como eventualmente sustancias de soporte y/o auxiliares.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden ofrecer en forma de unidades de dosis, que contienen cantidades predeterminadas de sustancia activa por unidad de dosis. Una unidad de esta clase puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto conforme a la presente invención, según el estado de enfermedad a tratar, el modo de administración y la edad, peso y estado del paciente, o se pueden proporcionar formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Las formulaciones por unidad de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de dicha dosis de una sustancia activa. Además, esta clase de formulaciones farmacéuticas se pueden preparar con uno de los métodos conocidos en general en el área de la farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración mediante cualquier forma apropiada, por ejemplo, vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Esta clase de formulaciones se pueden preparar mediante todos los métodos conocidos en el área farmacéutica, en tanto que, por ejemplo, la sustancia activa se reúne con la sustancia de soporte o bien, las sustancias de soporte o las sustancias auxiliares.

En la administración oral de formulaciones farmacéuticas adaptadas, se pueden proporcionar como unidades separadas, por ejemplo, como cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espuma o crema batida comestible; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, en la administración oral se pueden combinar, por ejemplo, en forma de un comprimido o una cápsula los componentes de la sustancia activa con una sustancia de soporte inerte, oral, no tóxica y farmacéuticamente inofensiva, como por ejemplo, etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan en tanto que el compuesto se tritura hasta lograr una finura apropiada, y se mezcla con una sustancia farmacéutica de soporte triturada de manera similar, como por ejemplo, un carbohidrato comestible como fécula o manita. También se pueden encontrar eventualmente un aromatizante, un agente de conservación, un agente de dispersión y un colorante.

Las cápsulas se preparan en tanto que se prepara una mezcla de polvos, como se ha descrito anteriormente, y con dicha mezcla de polvos se rellenan cápsulas de gelatina moldeadas. Los agentes lubricantes o deslizantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden adicionar a la mezcla de polvo antes del proceso de llenado. También se pueden adicionar sustancias disolventes o solubilizadores, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio, para mejorar el óptimo funcionamiento del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, en el caso que se desee o resulte necesario, se pueden incorporar también en la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y disolventes, así como colorantes. Entre los agentes aglutinantes apropiados se consideran fécula, gelatina, azúcar natural, como por ejemplo, glucosa o beta lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural o sintética, como por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetil celulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los agentes lubricantes utilizados en dichas formas de dosificación, se consideran el oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. Entre los agentes disolventes se consideran, sin limitarse a dichos agentes, fécula, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, entre otros. Los comprimidos se formulan en tanto que, por ejemplo, se prepara una mezcla de polvos, se granula o se comprime en seco, se adicionan un agente lubricante y un agente disolvente, y el total se comprime para obtener comprimidos. Una mezcla de polvos se prepara en tanto que el compuesto triturado

de una manera apropiada, se mezcla con un diluyente o una base, tal como se ha descrito anteriormente, y eventualmente con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetil celulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de resorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolín o dicalciofosfato. La mezcla de polvos se puede granular en tanto que se humecta con un aglutinante, como por ejemplo, jarabe, pasta de fécula, papilla de acadia o soluciones de materiales de celulosa o polímeros, y se comprime mediante un tamiz. Como alternativa para la granulación se puede hacer circular la mezcla de polvos a través de una máquina para fabricar comprimidos, en donde se obtienen porciones conformadas de manera irregular, que se rompen obteniendo granulados. Los granulados se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar una adhesión al molde de los comprimidos. Después la mezcla lubricada se comprime para obtener comprimidos. Los componentes conformes a la presente invención también se pueden combinar con una sustancia de soporte inerte que fluye libremente, y después se pueden comprimir directamente para obtener comprimidos, sin realizar la etapa de granulación o de prensado en seco. Puede existir una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros, y una capa brillante de cera. A dichos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación, de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes se pueden preparar en tanto que el compuesto se disuelve en una solución acuosa con un sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Se pueden adicionar también solubilizadores y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, y éter de polioxietilensorbitol, adiciones saborizantes, como por ejemplo, esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales, entre otros.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral, se pueden encerrar eventualmente en microcápsulas. La formulación se puede preparar también de manera que la liberación se prolongue o se retarde, como por ejemplo, mediante el recubrimiento o el encapsulado de material particular en polímeros, cera, entre otros.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, se pueden administrar también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden estar conformados por diferentes fosfolípidos, como por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales de dichos compuestos, se pueden suministrar también utilizando anticuerpos monoclonales como soportes individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos se pueden acoplar también con polímeros solubles, como soportes de fármaco controlados. Esta clase de polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidfenol, polihidroxietilaspartamidfenol o polietilenoxidpolilisina, sustituidos con radicales de palmitoil. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables, que resultan apropiados para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxi-piranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles reticulados de manera transversal o amfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica, se pueden proporcionar como emplastos independientes para un contacto íntimo y prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera, por ejemplo, la sustancia activa del emplasto se suministra mediante iontoforesis, como se describe en general en la Investigación Farmacéutica, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica, se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para los tratamientos de ojos o de otros tejidos exteriores, por ejemplo, boca y piel, se aplican preferentemente las formulaciones como ungüentos o cremas tópicas. En la formulación para obtener un ungüento, la sustancia activa se puede aplicar ya sea con una base de crema parafínica o que se puede mezclar con agua. De manera alternativa, la sustancia activa se formula para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua, o una base de agua en aceite.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica para ojos, se consideran los colirios, en donde la sustancia activa se disuelve o se suspende en un soporte apropiado, particularmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca, comprenden comprimidos para disolución oral, pastillas y agentes de lavado de la boca.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal, se pueden proporcionar en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia de soporte es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micrómetros, que se administra de la misma manera que el tabaco rapé, es decir, mediante la inhalación rápida a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo que se sostiene cercano a la nariz. Las formulaciones apropiadas para la administración como aerosol nasal o como gotas nasales, con un líquido como sustancia de soporte, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación, comprenden polvos o neblinas de partículas finas, que se pueden generar mediante diferentes tipos de dosificadores sometidos a presión, con aerosoles, atomizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal, se pueden proporcionar como diafragmas, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral, se consideran soluciones estériles de inyección acuosas y no acuosas, antioxidantes, sustancias tampón, bacteriostáticas y solutos, mediante los cuales la formulación se convierte en isotónica con la sangre del receptor a tratar; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesadores. Las formulaciones se pueden proporcionar en envases de dosis única o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y botellas selladas, y se pueden almacenar en estado desecado por congelación (liofilizado), de manera que la adición del líquido de soporte estéril, por ejemplo, agua para inyección, sólo se requiera inmediatamente antes del uso. Las soluciones de inyección y suspensiones preparadas de acuerdo con la formulación, se pueden preparar a partir de polvos estériles, granulados y comprimidos.

Se entiende que las formulaciones pueden contener, además de los compuestos anteriormente mencionados, otros medios convencionales en el área, en relación con la respectiva clase de formulación. De esta manera, por ejemplo, para la administración oral, las formulaciones apropiadas pueden contener aromatizantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, que incluye, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado exacto de la enfermedad que requiere del tratamiento, así como su grado de gravedad, la constitución de la formulación, así como el modo de administración, y finalmente es establecido por el médico o bien, el veterinario que indica el tratamiento. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la presente invención, para el tratamiento de un crecimiento neoplástico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra generalmente en el rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (mamífero) por día, y de manera particularmente convencional en el rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 Kg. de peso, la cantidad efectiva diaria se encontraría convencionalmente entre 70 y 700 mg, en donde dicha cantidad se puede indicar como una dosis única diaria o usualmente en una serie de dosis parciales (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) diarias, de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o de un solvato o de un derivado de ellos, fisiológicamente funcional, se puede determinar como una fracción de la cantidad efectiva del compuesto conforme a la presente invención. Se puede deducir que las dosificaciones similares resultan apropiadas para el tratamiento de los demás estados de enfermedad anteriormente mencionados.

Además, son objeto de la presente invención los fármacos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como, al menos, una sustancia activa farmacológica adicional.

El objeto de la presente invención consiste también en un set (conjunto), compuesto por paquetes separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de un agente activo farmacológico adicional.

El set contiene envases apropiados, como cajas o cartones, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que se disuelve respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un agente activo farmacológico adicional, o se encuentra de forma liofilizada.

UTILIZACIÓN

Los presentes compuestos resultan apropiados como sustancias activas farmacéuticas para mamíferos, particularmente para los humanos, en el tratamiento de enfermedades asociadas a las tirosina quinasas. Entre dichas enfermedades se consideran la proliferación de células tumorales, la nueva formación patológica de vasos sanguíneos (o angiogénesis) que favorece el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos sanguíneos en los ojos (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente inofensivas para la preparación de un fármaco para el tratamiento o para la prevención del cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento, provienen del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otros grupos de formas de cáncer preferidas son la leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células reducidas, cáncer de páncreas, glioblastoma y carcinoma de mama. La presente revelación también comprende la utilización de los compuestos conformes a la presente invención, de acuerdo con la reivindicación 1, y/o sus sales fisiológicamente inofensivas para la preparación de un fármaco para el tratamiento o para la prevención de una enfermedad en la que participa la angiogénesis.

Una enfermedad de esta clase, en la que participa la angiogénesis, es una enfermedad ocular, como la vascularización de la retina, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares. La utilización de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivos para la preparación de un fármaco para el tratamiento o para la prevención de enfermedades inflamatorias, es abarcada también por la presente revelación. En esta clase de enfermedades inflamatorias se consideran, por ejemplo, la artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, y similares. La presente revelación también comprende la utilización de los componentes de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente inofensivas, para la preparación de un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a las tirosina quinasas o bien, de una afección asociada a las tirosina quinasas en un animal mamífero, en donde en dicho método se administra a un animal mamífero enfermo que requiere de un tratamiento de esta clase, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conforme a la presente invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad, y se puede ser determinada por el especialista sin grandes costes.

La presente invención comprende también la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inofensivas, para la preparación de un fármaco para el tratamiento o para la prevención de la vascularización de la retina. El método para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares, como por ejemplo, retinopatía diabética y la degeneración macular asociada a la edad, también forman parte de la presente revelación. La presente revelación también abarca la utilización para el tratamiento o para la prevención de enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipos retardados de reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

La expresión "enfermedades o afecciones asociadas a las tirosina quinasas" hace referencia a los estados patológicos que dependen de la actividad de una o de una pluralidad de tirosina quinasas. Las tirosina quinasas participan directa o indirectamente en los recorridos de transducción de señales de diferentes actividades celulares, entre ellas la proliferación, adhesión y migración, así como en la diferenciación. Entre dichas enfermedades asociadas a la actividad de las tirosina quinasas, se consideran la proliferación de células tumorales, la nueva formación patológica de vasos sanguíneos, que favorece el crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos sanguíneos en los ojos (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar a pacientes para el tratamiento de cáncer, particularmente de tumores de rápido crecimiento.

Por consiguiente, es objeto de la presente revelación la utilización de los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, en las cuales cumplen una función la inhibición, la regularización y/o la modulación de la transducción de señales de las quinasas.

En este caso, se trata preferentemente de las met-quinasas.

Resulta preferente la utilización de los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación

de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, sobre las cuales se influye mediante la inhibición de las tirosina quinasas mediante los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

Resulta particularmente preferente su utilización para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, sobre las cuales se influye mediante la inhibición de las met-quinasas, mediante los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1. Se prefiere particularmente la utilización para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es un tumor sólido.

El tumor sólido es seleccionado, de manera preferente, del grupo de los tumores de pulmón, de epitelio laminar, de vejiga, de estómago, de riñón, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello del útero, de 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 se selecciona, de manera preferente, del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células reducidas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además, se prefiere su utilización para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo y del sistema inmune, 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 revelados de la fórmula I se pueden administrar en combinación con otras terapias, incluyendo agentes anticancerosos. El término "agente anticanceroso", tal como se utiliza en este caso, hace referencia a cada agente que se administra a un paciente con cáncer con el fin de tratar dicha enfermedad.

El tratamiento anticanceroso definido en este caso, se puede aplicar como única terapia, o puede comprender además del compuesto conforme a la presente invención, una operación convencional o terapia de radiación o quimioterapia. Una quimioterapia de esta clase puede comprender una o una pluralidad de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásticos/nocivos para ADN, y combinaciones de ellos, como se utilizan en la medicina oncológica, como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosourea); antimetabolitos (por ejemplo, antifolato, como fluorpirimidina, como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexat, citosina arabinosida, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclina, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloide de vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxina, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes diferenciadores de células (por ejemplo, ácido transretinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) agentes citostáticos, como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), los agentes que regulan hacia abajo el receptor de estrógenos (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 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 metaloproteinasa, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, comprenden aquellos inhibidores de anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosina quinasa y serina / inhibidores de treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia epidérmica del factor de crecimiento (por ejemplo, inhibidores de las tirosina quinasas de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Cl 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y por ejemplo inhibidores de la familia del factor 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 revelados en las solicitudes de patente internacionales reveladas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función αvß3-integrina y angiostatina);

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

(vii) terapias antisentidos, por ejemplo, aquellas que están orientadas en contra de las metas anteriormente mencionadas, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) fórmulas para terapia génica que incluyen, por ejemplo, fórmulas para reemplazar genes modificados, como p53 modificado, o BRCA1 o BRCA2 modificados, fórmulas de GDEPT (terapia con enzima prodroga genéticamente dirigida), aquellas que utilizan la citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima bacteriana nitrorreductasa, así como fórmulas para el incremento de la tolerancia del paciente frente a la quimioterapia o la terapia de radiación, como la terapia del gen de resistencia a multidrogas; y

(ix) fórmulas para inmunoterapia que incluyen, por ejemplo, fórmulas ex vivo e in vivo para el incremento de la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulante de colonias macrófagas de granulocitos, fórmulas para la reducción de la anergia de la célula T, fórmulas que utilizan inmunocitos transfectados, como con células dendríticas transfectadas con citosina, fórmulas que utilizan líneas de células tumorales transfectadas con citocina, y fórmulas que utilizan anticuerpos anti-idiotipo.

De manera preferente, aunque no de manera excluyente, los fármacos de la tabla 1 a continuación, se combinan con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalan Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Estramustina fosfato Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiroplatino Carboxiftalatoplatino Tetraplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson matthe BBR-3464 (Hoffrnann-La Roche)

(continuación)

Tabla 1		
	Ormiplatino Iproplatino	SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-fluoruracilo Floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina Citarabina	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision)
	2-fluordesoxicitidina Metotrexato Idatrexato	Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etoposida Teniposida o mitoxantrona Irinotecano (CPT-11) 7-etil-10- hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (Topo Target) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecano (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang KW-2170 (Kyowa Hakko)

(continuación)

Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (actinomicina) Doxorubicina (Adriamycin) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido de bleomicina 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) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis)	SB 408075 (GlaxoSmithKlin) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalichondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon)

(continuación)

Tabla 1		
	T 900607 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	!DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Aza-epotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) Prodroga CA-4 (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutethimida Letrozol Anastrazol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough BAY-	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillil alcohol (DOR BioPharma)

(continuación)

	43-9006 (Bayer)	
Inhibidores de bombeo	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona-cetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipeptida (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleótido-reductasa	Neovastato (Aeterna Laboratories) Marimastato (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health
Agonistas / antagonistas TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor A de endotelina	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retínico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)

(continuación)

Moduladores de la respuesta inmunitaria	Interferona Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVa:	Terapia dexosom (Anosys Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona caproato Medroxiprogesterona Testosterona Testosterona propionato Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofin Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuprorelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)

(continuación)

Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologie: Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Esqualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth) SR-27897 (inhibidor CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor COX-2, Iv Medical) P54 (inhibidor COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante CYP450, Bavarian Nordic)	Kahalido F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) BCX-1777 (inhibidor PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteina (agente reductor, Zambon)

(continuación)

Diferentes agentes	GCS-100 (antagonista gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, All Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa Progen) Tesmilifeno (antagonista histamínico, YM BioScience: Histamina (agonista de receptor H2 histamínico, Maxim) Tiazofurina (inhibidor IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de quinasa mTOR, Wyeth)	R-flurbiprofeno (inhibidor NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-1-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodron (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20 Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst)
	Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Co Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de la célula T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de	PG2 (reforzador de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (lavado oral de triclosán, Endo) Triacetiluridina (Prod. uridina Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (immunotoxina, KS Biomedix PCK-3145 (transportador de apoptosa, Procyon) Doranidazol (transportador de apoptosa, Pola) CHS-828 (agentes citotóxicos, Leo) Ácido retínico trans (diferenciador, NIH) MX6 (transportador de apoptosa,

(continuación)

	crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante PKC: GPC Biotech) CDA-II (transportador de apoptosa, Everlife) SDX-101 (transportador de apoptosa Salmedix) Ceflatonin (transportador de apoptosa, ChemGenex)	MAXIA) Apomina (transportador de apoptosa, ILEX Oncology) Urocidina (transportador de apoptosa, Bioniche) Ro-31-7453 (transportador de apoptosa, La Roche) Brostallicina (transportador de apoptosa, Pharmacia)
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Estramustina fosfato Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiroplatino Carboxiftalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthe BBR-3464 (Hoffrnann-La Roche)
	Iproplatino	SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

(continuación)

Antimetabolitos	Azacitidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicoformicina
	5-fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-clorodesoxiadenosina	Raltitrexed
	6-mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-fluorodesoxicitidina	Irofulveno (MGI Pharma)
	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecan (SuperGen)
	Epirubicina	Mesilato de exatecan (Daiichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o mitoxantrona	Gimatecano (Sigma- Tau)
	Irinotecan (CPT-11)	Ditlomotecan (Beaufour-Ipsen)
	7-etil-10- hidroxicamptotecina	
	Topotecano	TAS-103 (Taiho)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	Elsamitrucina (Spectrum)
	Pixantrona (Novuspharma)	J-107088 (Merck & Co)
	Análogo de rebecamicina (Exelixis)	BNP-1350 (BioNumerik)
		CKD-602 (Chong Kun Dang
	BBR-3576 (Novuspharrna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)

(continuación)

Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (actinomicina) Doxorubicina (adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolino-doxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido de bleomicina 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) Rhizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik)	SB 408075 (GlaxoSmithKlin E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalichondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena)

(continuación)

Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrazol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillil alcohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombeo	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Scherinq AG)	Zosuquidar-trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloil-oximetil-butirato (Titan) Depsipeptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleótido-reductasa	Neovastato (Aeterna Laboratories) Marimastato (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)

(continuación)

Agonistas / antagonistas TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor A de endotelina	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retínico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Moduladores de la respuesta inmunitaria	Interferona Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVa)	Terapia dexosom (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona caproato Medroxiprogesterona Testosterona Testosterona propionato	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuprorelina Bicalutamida Flutamida

(continuación)

	Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofin Dexametasona	Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologie Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriofeoforbida (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Esqualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalido F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1 C11 (ImClone)

(continuación)

Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista AMF cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor COX-2, Iv Medical)	BCX-1777 (inhibidor PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante CYP450 Bavarian Nordic GCS-IOO (antagonista gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, All Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa Progen) Tesmilifeno (antagonista histamínico, YM BioScience Histamina (agonista de receptor H2 histamínico, Maxim) Tiazofurina (inhibidor IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Co Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	N-acetilcisteina (agente reductor, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor ODC, ILEX Oncology) Ácido minodron (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo CD20 Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (reforzador de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (lavado oral de triclosán, Endo) Triacetiluridina (Prod. uridina Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (immunotoxina, KS

(continuación)

Tabla 1		
	WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium) SRL-172 (estimulante de la célula T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de glutatión S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante PKC, GPC Biotech)	Biomedix) PCK-3145 (transportador de apoptosa, Procyon) Doranidazol (transportador de apoptosa, Pola) CHS-828 (agentes citotóxicos, Leo) Ácido retínico trans (diferenciador, NIH) MX6 (transportador de apoptosa, MAXIA) Apomina (transportador de apoptosa, ILEX Oncology) Urocidina (transportador de apoptosa, Bioniche)
	CDA-II (transportador de apoptosa, Everlife) SDX-101 (transportador de apoptosa, Salmedix) Ceflatonin (transportador de apoptosa, ChemGenex)	Ro-31-7453 (transportador de apoptosa, La Roche) Brostallicina (transportador de apoptpsa, Pharmacia)

Un tratamiento conjunto de esta clase se puede lograr con la ayuda de dosificaciones simultáneas, sucesivas o separadas, de los componentes individuales del tratamiento. Esta clase de productos de combinación introducen los componentes conformes a la presente invención.

ENSAYOS

Los componentes de la fórmula I descritos en los ejemplos, se han probado en los ensayos descritos a continuación, y se ha descubierto que presentan una acción inhibidora de las quinasas. Otros ensayos se conocen de la literatura, y pueden ser realizados fácilmente por el experto en el arte (observar, por ejemplo, Dhanabal y otros, Cancer Res. 59: 189-197; Xin y otros, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu y otros, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk y otros, Dev. Biol. 38:237-248; Girnbrone y otros, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia y otros, In Vitro 18:538-549).

Medición de la actividad de la met quinasa

La met quinasa se exprime, según los datos del fabricante (met, activa, upstate, catálogo Nº 14-526) para la producción de proteína en células de insecto (Sf21; S. frugiperda) y para la depuración a continuación con cromatografía de afinidad como proteína humana recombinada con identificación "N-terminal 6His-tag", en un vector de expresión de baculovirus.

Para la medición de la actividad de la quinasa se puede recurrir a diferentes sistemas de medición a disposición. En el caso del ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y otros, J. of. Prueba biomolecular, 2002, 7, 11-19) y del ensayo FlashPlate, o de la prueba de enlace con filtro, se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con ATP marcado de manera radioactiva (^{32}P-ATP, ^{33}P-ATP). Ante la presencia de un compuesto

inhibidor, no se comprueba o se puede comprobar una señal radioactiva reducida. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP), resultan útiles como métodos de ensayo (Sills y otros, J. de prueba biomolecular, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos, utilizan anticuerpos fosfo específicos (anticuerpos anti fosfo). El anticuerpo anti fosfo sólo enlaza el sustrato fosforilado. Dicho enlace se puede comprobar con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa, mediante quimioluminiscencia (Ross y otros, 2002, Bioquímica J.).

Ensayo Flashplate (met quinasa):

Como placas de prueba se utilizan placas de microtitulación de 96 pocillos Flashplate^{R} de la empresa Perkin Elmer (cat. Nº SMP200). En la placa de ensayo se pipetean los componentes de la reacción de las quinasas descrita a continuación. La met quinasa y el sustrato poli Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ^{33}P-ATP marcado de manera radioactiva en presencia y en ausencia de sustancias de prueba en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpe con 150 µl de una solución de 60mM EDTA. Después de la incubación durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, se aspiran los excedentes, y los pocillos se lavan tres veces con una solución de NaCl de 200 µl 0,9% en cada caso. La medición de la radioactividad asociada, se realiza mediante un dispositivo de medición de centelleos (Topcount NXT, empresa Perkin-Elmer). Como valor pleno se utiliza la reacción de las quinasas libre de inhibidor. Dicho valor se debe encontrar aproximadamente en el rango de 6000-9000 cpm. Como valor farmacológico nulo se utiliza estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. La determinación de los valores de inhibición (IC50) se realiza utilizando el programa RS1_MTS ().

Las condiciones de reacción de las quinasas por pocillo:

30 µl de búfer de ensayo

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

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

50 µl de mezcla de met quinasa/sustrato en búfer de ensayo;

(10 ng enzima/pocillo, 50 ng pAGLT/pocillo)

Soluciones utilizadas:

- búfer de 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 regular con hidróxido de sodio)

- Solución de interrupción:

60 mM Titriplex III (EDTA)

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

- met quinasa: upstate, cat. Nº 14-526, stock 1 µg/10 µl; actividad espec. 954 U/mg;

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

Pruebas in vivo

Desarrollo experimental: Ratones hembra Balb/C (criador: Charles River Wiga) cuando llegaron tenían 5 semanas de edad. Se han aclimatado durante 7 días a nuestras condiciones de alojamiento. A continuación, se han inyectado a cada ratón 4 millones de células TPR-Met / NIH3T3 en 100 µl PBS (sin Ca++ ni Mg++) de manera subcutánea en la zona de la pelvis. Después de 5 días se han randomizado los animales en 3 grupos, de manera tal que cada grupo de 9 ratones presentara un volumen de tumor central de 110 µl (margen: 55 - 165). Al grupo de control se ha administrado a diario 100 µl de vehículo (0,25 % metilcelulosa / 100 mM búfer de acetato, pH 5.5), a los grupos de tratamiento se ha administrado 200 mg/kg "A56" o bien, "A91" diluido en el vehículo (volumen también en 100 µl/ Tier) por sonda de alimentación. Después de 9 días, los controles han presentado un volumen medio de 1530 µl y se ha finalizado el ensayo.

Medición del volumen del tumor: La longitud (L) y el ancho (B) se ha medido con un calibre, y se ha calculado el volumen del tumor de acuerdo con la fórmula LxBxB/2.

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

Antes y después se indican todas las temperaturas en °C. En los ejemplos a continuación "procesamiento convencional" significa: En el caso que resulte necesario se adiciona agua, se regula según la constitución del producto final en valores de pH de entre 2 y 10, se extrae con etilacetato o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato de sodio, se evapora y se depura mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores Rf en el gel de sílice; eluyente: etilacetato/metanol 9:1;

Punto de fusión F. en °C.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto electrónico) M+ FAB (bombardeo rápido de átomos) (M+H)+

ESI (ionización de electrospray) $(M+H)^+$

APCI-MS (ionización química por presión atmosférica - espectrometría de masa) $(M+H)^+$.

Métodos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):

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

Agua+0.1 %(vol.)TFA : acetonitrilo+0.1 %(Vol.)TFA

0.0 a 0.5 min: 99:01

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

3.5 a 4.5 min: 0:100

Columna: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6

Longitud de onda: 220nm

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

Agua + 0.1%(vol.) TFA : acetonitrilo + 0.1%(vol.) TFA

0.0 a 0.2 min: 99:01

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

3.8 a 4.2 min: 0:100

Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de longitud,

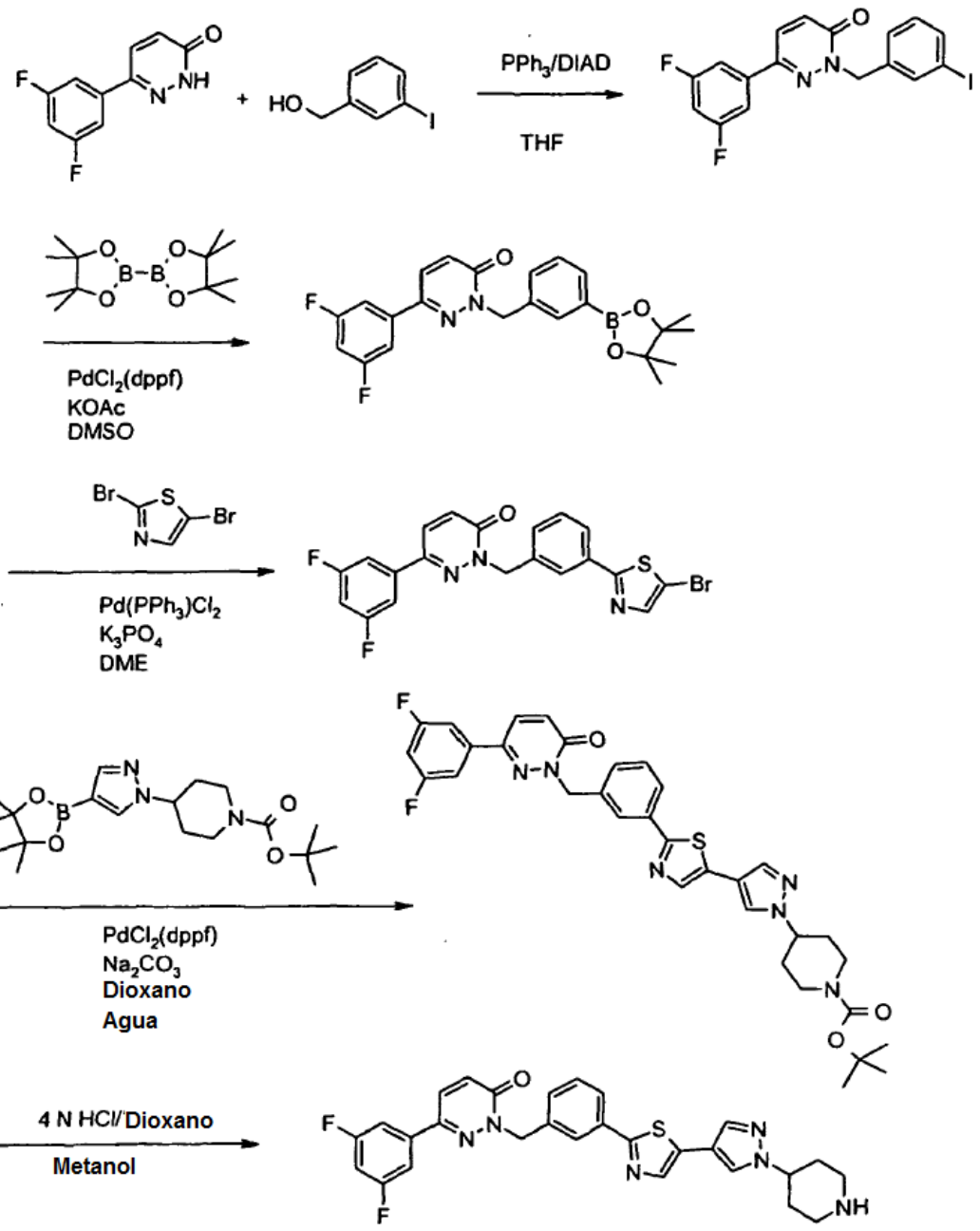
Diámetro interior 3 mm

Longitud de onda: 220nm

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

Ejemplo 1

La preparación de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-tiazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A1"), se realiza de manera análoga al esquema que se presenta a continuación:



1.1 Una suspensión de 5.81 g (27.9 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona (preparada de acuerdo con la patente WO2008/017361) en 120 ml de THF, se mezcla con 10.0 g (41.9 mmol) de 3-yodo-bencil-alcohol y 11.1 g (41.9 mmol) de trifenilfosfina, y se enfría en un baño de hielo a 0° C. Se adiciona lentamente mediante goteo 8.65 ml (41.9 mmol) de diisopropilazodicarboxilato, y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, los residuos se disuelven en 2-propanol caliente, y se enfrían a temperatura ambiente. La sustancia sólida generada se aspira, se lava con 2-propanol y se seca. El producto en bruto se recristaliza a partir del 2-propanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-yodo-bencil)-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillentos; ESI 425.

1.2 Una solución mantenida bajo atmósfera de nitrógeno, de 8.48 g (20.0 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-yodo-bencil)-2H-piridazin-3-ona y 6.10 g (24.0 mmol) bis(pinacolato)-diboro en 40 ml de dimetilsulfóxido, se mezcla con 6.67 g (68.0 mmol) de acetato de potasio y 817 mg (1.00 mmol) de 1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno-dicloropaladio(II), se calienta a 80° C, y se agita durante 6 horas a dicha temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con agua, y se separa el precipitado generado mediante la decantación de la solución excedente. Dichos residuos se distribuyen entre agua y diclorometano. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se evapora, y los residuos se someten a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales grises claros; ESI 425.

1.3 Una solución mantenida bajo atmósfera de nitrógeno, de 848 mg (2.00 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona, y 455 mg (1.82 mmol) de 2,5-dibromotiazol en 18 ml de 1,2-dimetoxietano, se mezcla con 772 mg (3.64 mmol) de trihidrato de tripotasio-trifosfato y 102 mg (0.15 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y el filtrado se distribuye entre agua y etilacetato. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se evapora, y los residuos se someten a cromatografía en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo: 2-[3-(5-bromotiazol-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona como sustancia sólida amarilla; ESI 460,462.

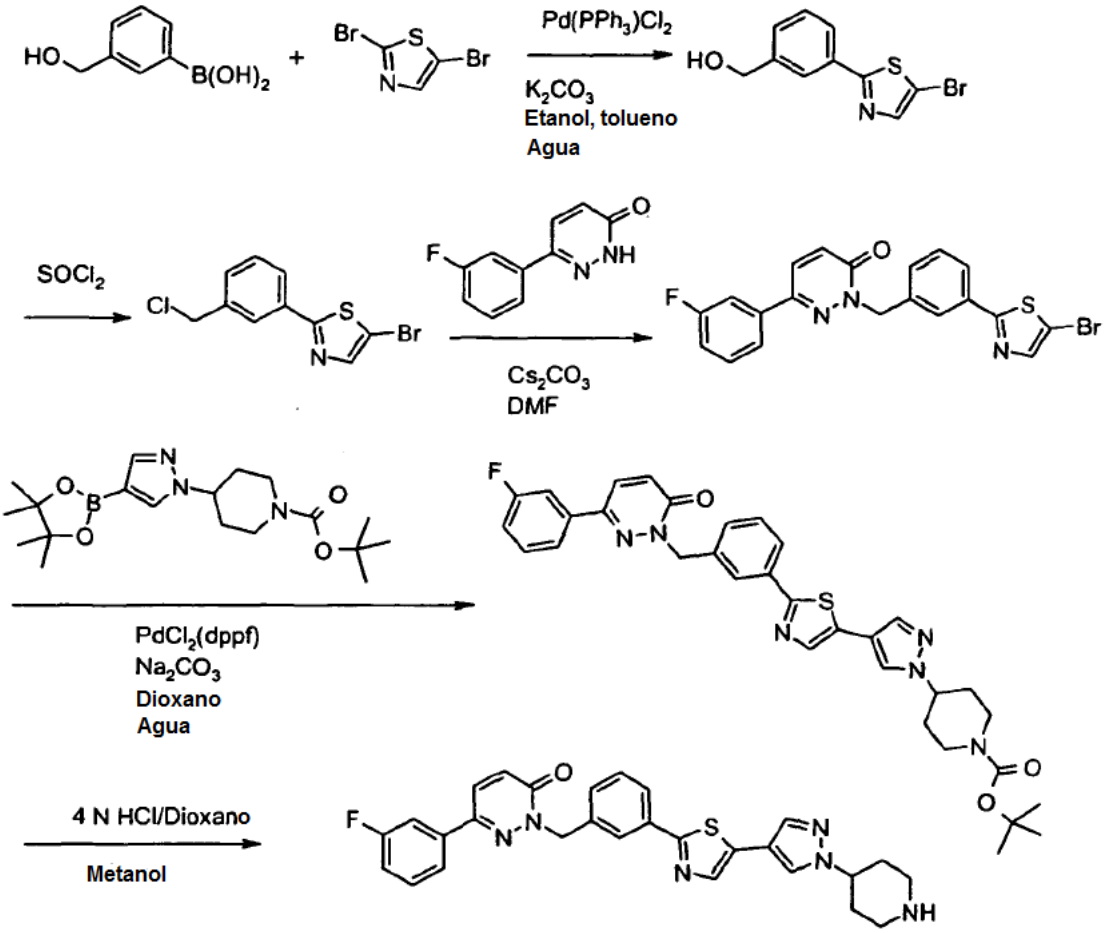
1.4 Una solución mantenida bajo atmósfera de nitrógeno de 230 mg (0.50 mmol) de 2-[3-(5-bromotiazol-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y 208 mg (0.55 mmol) de terc-butiléster de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico (preparado de acuerdo con la patente WO2007/066187) en 5 ml de dioxano, se mezcla con 106 mg (1.00 mmol) de carbonato de sodio, 0.5 ml de agua y 18.3 mg (0.025 mmol) de 1,1-bis(difenil-fosfino)ferroceno-dicloropaladio(II), y se agita durante 42 horas a 80° C. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y los residuos se someten a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: terc-butiléster de 4-[4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-fenil}-tiazol-5-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico como cristales amarillos; ESI 631.

1.5 Una suspensión de 156 mg (0.25 mmol) de terc-butiléster de 4-[4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-fenil}-tiazol-5-il)-pirazol-1 -il]-piperidin-1-ácido carboxílico en una mezcla de 4 ml de HCl al 10% en dioxano y 1 ml de metanol, se calienta por un tiempo reducido para la ebullición, y se agita durante seis horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, y los residuos se distribuyen entre 2 N lejía cáustica y diclorometano. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se evapora, y los residuos se deslíen con terc-butilmetiléter. 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-tiazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona como sustancia sólida amarilla; ESI 531;

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ [ppm] 1.87 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 7.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.35 (tt, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1 H), 7.49 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).

Ejemplo 2

La preparación de 6-(3-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-tiazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A2"), se realiza de manera análoga al esquema que se presenta a continuación:



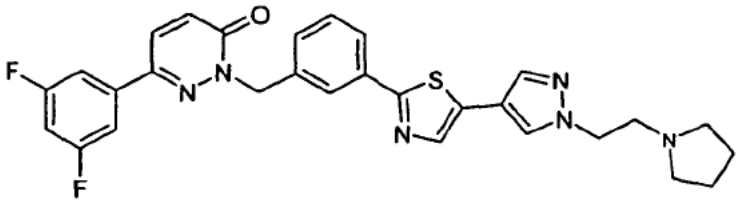
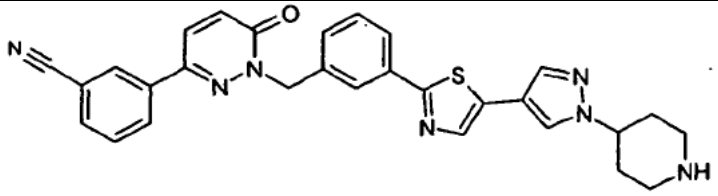
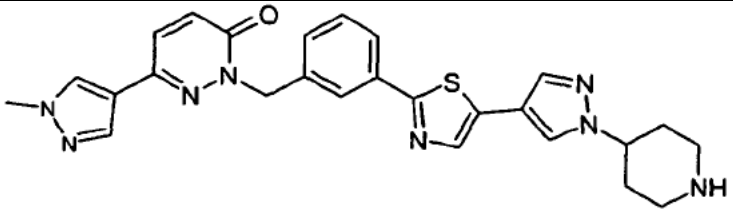
2.1 Una solución mantenida bajo atmósfera de nitrógeno de 6.79 g (28.0 mmol) de 2,5-dibromotiazol en 28 ml de tolueno, se mezcla con una solución de 5.80 g (41.9 mmol) de carbonato de potasio en 28 ml de agua, y la mezcla se calienta a 80° C. Además se adicionan 196 mg (0.28 mmol) de bis(trifenilfosfina)paladio(II)-cloruro, y a continuación se adiciona mediante goteo una solución de 4.67 g (30.7 mmol) de ácido de 3-(hidroximetil)-benceno-boro en 56 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80° C. La mezcla de reacción se concentra al vacío, y los residuos se distribuyen entre etilacetato y agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, se evapora, y los residuos se someten a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente: 3-(5-bromo-tiazol-2-il)-fenil]-metanol como aceite marrón; ESI 270,272.

2.2 En 1 ml de cloruro de tionilo se adiciona en fracciones, agitando y enfriando con un baño de hielo exterior, 454 mg (1.68 mmol) de 3-(5-bromotiazol-2-il)-fenil]-metanol, y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con terc-butilmetiléter y tolueno, y se evapora. Los residuos se agitan con terc-butilmetiléter: 5-bromo-2-(3-clorometil-fenil)-tiazol como sustancia sólida gris; ESI 290.

2.3 Una solución de 85.1 mg (0.30 mmol) de 5-bromo-2-(3-clorometilfenil)-tiazol y 61.7 mg (0.32 mmol) de 6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 0.5 ml de DMF, se mezcla con 96 mg (0.30 mmol) de carbonato de cesio, y la suspensión obtenida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio, y se evapora. Los residuos se cristalizan a partir del terc-butilmetiléter caliente: 2-[3-(5-bromotiazol-2-il)-bencil]-6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona como cristales grises; ESI 442,444.

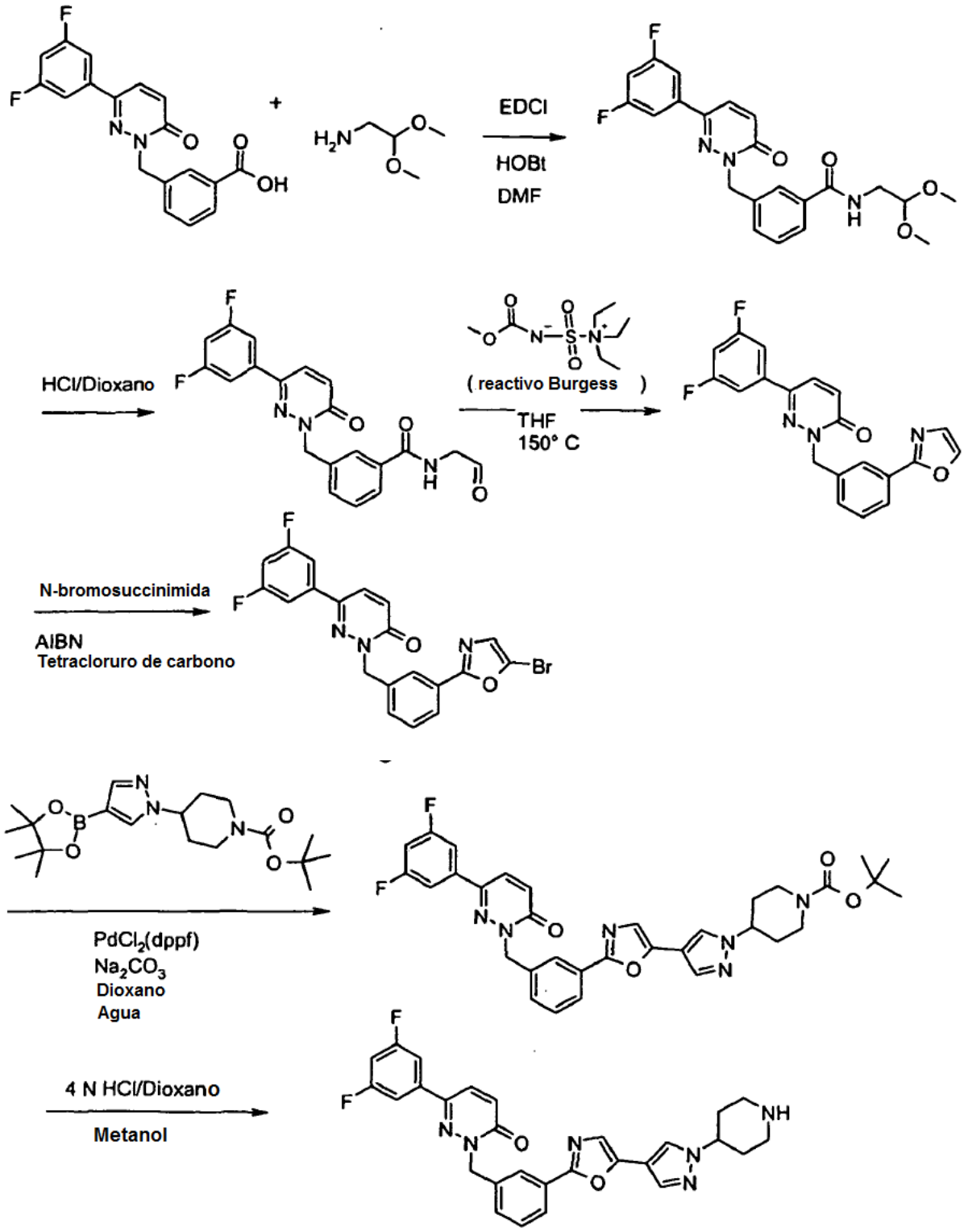
2.4 Además, como en el ejemplo 1, al finalizar se obtiene 6-(3-fluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-tiazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin- 3-ona como cristales amarillos; ESI 513; ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ [ppm] 1.80 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 7.14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.30 (dt, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.13 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

Nº	Estructura y/o nombre	
"A3"		
"A4"		
"A5"		

Ejemplo 3

La preparación de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-oxazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A6"), se realiza de manera análoga al esquema que se presenta a continuación:



El material de partida 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-ácido benzoico se prepara de acuerdo con la patente WO2008/017361. Las primeras cuatro etapas de la reacción se realizan de manera análoga a una especificación de la patente WO2005/12113. Las etapas de la reacción 4 y 5 se realizan de manera análoga al ejemplo 1.

1. Una solución de 1.24 g (3.64 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-ácido benzoico (preparada de acuerdo con la patente WO 2008/017361), 382 mg (3.64 mmol) de dimetilacetal de aminoacetaldehido y 557 mg (3.64 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol-hidrato (HOBt) en 14 ml de DMF, se adiciona con 906 mg (4.73 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida-hidrocloruro (EDCI), y se agita durante la noche

a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua. El precipitado obtenido se aspira, se lava con agua, y se seca al vacío. Se obtiene 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-N-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida como cristales incoloros; ESI 430.

2. Una solución de 1.17 g (2.73 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-N-(2,2-dimetoxietil)-benzamida en 15 ml de dioxano, se mezcla con 4 ml de 2 N ácido clorhídrico acuoso, y se agita durante 20 minutos a una temperatura de 50° C. La mezcla de reacción se mezcla con agua. El precipitado obtenido se aspira, se lava con agua, y se seca al vacío: 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-N-(2-oxo-etil)-benzamida como cristales incoloros; ESI 384.

3. Una solución de 1,01 g (2,64 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-N-(2-oxo-etil)-benzamida y 1,26 g (5.27 mmol) de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio-betaína (reactivo Burgess) en 5.3 ml de THF, se agita durante 5 minutos a una temperatura de 150° C en el recipiente cerrado. La mezcla de reacción se distribuye entre una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y diclorometano. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio, y se evapora. Los residuos se someten a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se obtiene 6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-oxazol- 2-il-bencil)-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 366.

4. Una solución de 184 mg (0.504 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-oxazol-2-il-bencil)-2H-piridazin-3-ona, 108 mg (0.605 mmol) de N-bromosuccinimida, y 6.3 mg (0.026 mmol) de benzoilo peróxido en 1 ml de clorobenceno, se agita durante 42 horas a 80° C. La mezcla de reacción se concentra, y se someten a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol como eluyente. Se obtiene 2-[3-(5-bromo-oxazol-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona como cristales amarillentos; ESI 444 446.

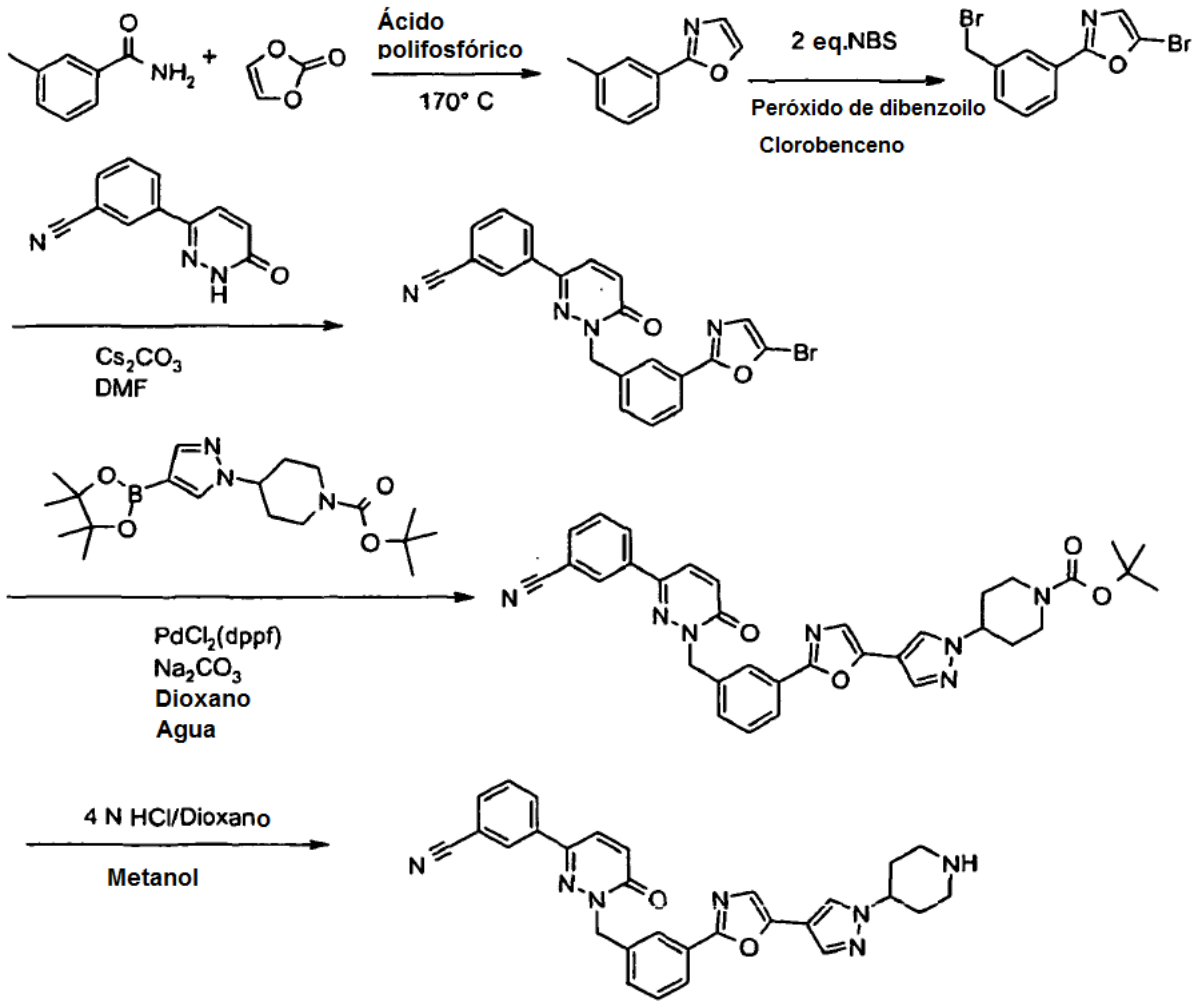
5. Una suspensión mantenida bajo atmósfera de nitrógeno de 131 mg (0,294 mmol) de 2-[3-(5-bromo-oxazol-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona, y 144 mg (0.382 mg) de terc-butiléster de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico, y 135 mg (0.382 mmol) de trihidrato de tripotasio-fosfato en 1.2 ml de 1,2-dimetoxietano, se mezcla con 21 mg (0.029 mmol) de bis-trifenilfosfina)-paladio(II)-cloruro, y una gota de trietilamina y 200 ml de DMF, y se agita durante 18 horas a 80° C. La mezcla de reacción se diluye con THF, y se aspira. El fitrado se lava dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se seca mediante sulfato de sodio, y se evapora. Los residuos se someten a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol. Se obtiene terc-butiléster de 4-[4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-fenil}-oxazol-5-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico como cristales amarillos; ESI 615.

6. Una solución de 90.4 mg (0,147 mmol) de terc-butiléster de 4-[4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-fenil}-oxazol-5-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-ácido carboxílico en una mezcla de 0.22 ml 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y 0.23 ml de metanol, se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución se evapora y se seca al vacío. Se obtiene 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-oxazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona hidrocloruro como cristales incoloros; ESI 515;

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 2.22 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.36 (tt, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J =7.5 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.96 (bs, 1H, NH^+), 9.18 (bs, 1H, NH^+).

Ejemplo 4

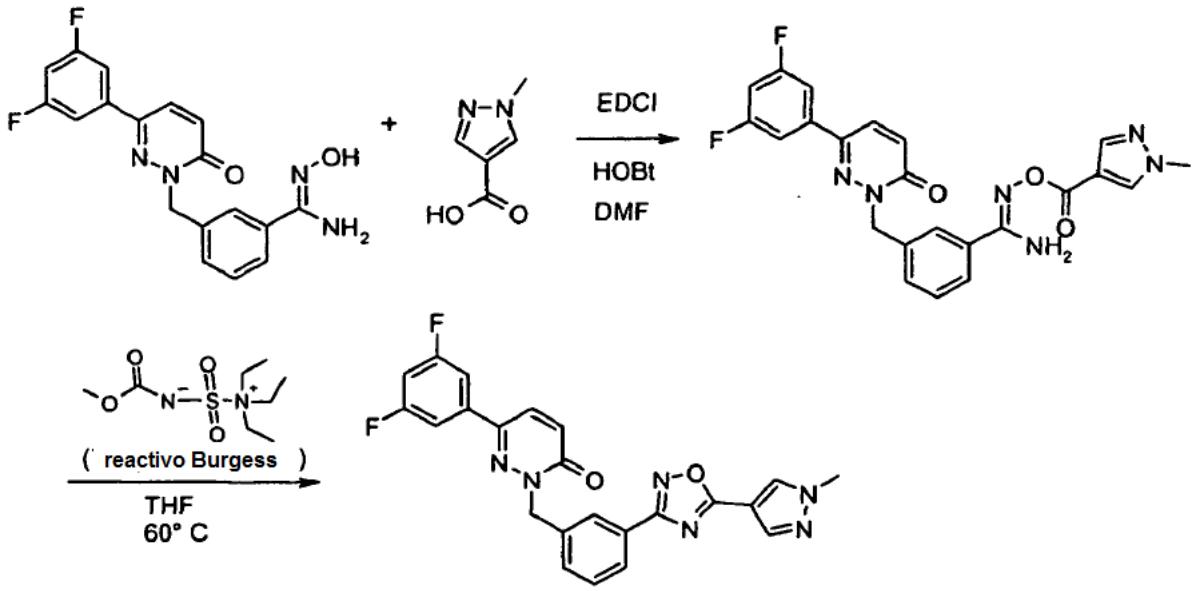
La preparación de 6-(3-ciano-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-oxazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A7"), se realiza de manera análoga al esquema que se presenta a continuación:



La primera etapa de reacción se realiza de manera análoga a la patente US2003/220272, etapas de reacción 3, 4 y 5, de manera análoga al ejemplo 2.

Ejemplo 5

La preparación de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A8"), se realiza de manera análoga al esquema que se presenta a continuación:

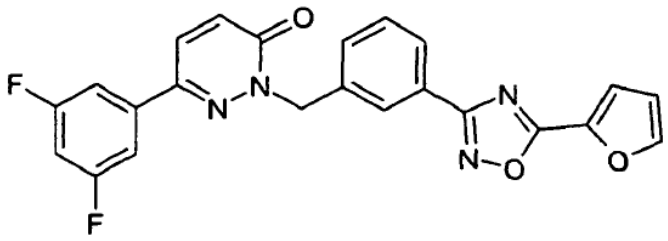


"A8": ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 3.97 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (tt, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

El material de partida 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-il-metil]-N-hidroxi-benzamidina se prepara de acuerdo con la patente WO2008/017361.

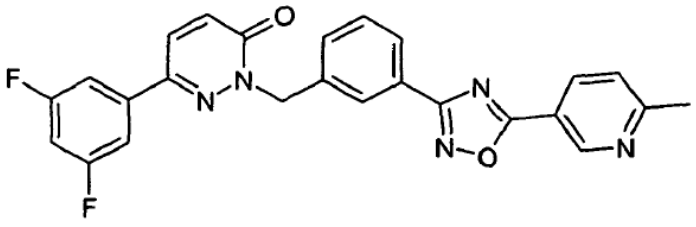
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A9")



ESI 433;

6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A10")



ESI 458.

Datos farmacológicos

Inhibición de la met quinasa

Tabla 1

Compuesto Nº	IC_{50} (enzima)	IC_{50} (célula)
"A1"	A	A
"A2"	A	A
"A6"	A	A
"A8"	A	A
"A9"		B
"A10"	A	A
IC_{50}: 1 nM - 0,1 µM = A; 0,1 µM-10µM=B; > 10 µM = C		

Los ejemplos a continuación hacen referencia a fármacos:

Ejemplo A: Envases inyectables

Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I, y 5 g de di-sodio-hidrogenofosfato, se introduce en 3 l de agua doblemente destilada, con 2 N de ácido clorhídrico a pH 6,5, filtrado de manera estéril, envasada en envases inyectables, liofilizada bajo condiciones estériles, y cerrada de manera estéril. Cada envase inyectable contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de una sustancia activa 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 sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución compuesta por 1 g de una sustancia activa 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 doblemente destilada. Se regula en pH 6,8, se envasa en 1 l, y se esteriliza mediante radiación. Dicha solución se puede utilizar en forma de colirios.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezcla 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Una mezcla de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papas, 0,2 kg de talco, y 0,1 kg de estearato de magnesio, se comprime de manera convencional para obtener comprimidos, de manera tal que cada comprimido contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E, se comprimen los comprimidos que a continuación se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

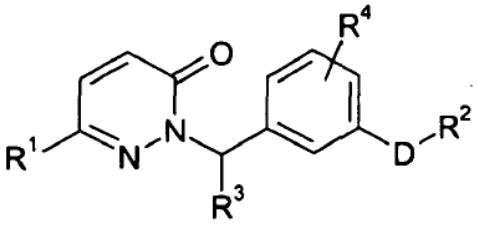
Se rellenan de una manera convencional cápsulas de gelatina sólida con 2 kg de sustancia activa de la fórmula I, de manera tal que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I en 60 l de agua doblemente destilada, se filtra de manera estéril, se envasa en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles, y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



I

en donde

D es un heterociclo insaturado o aromático de cinco elementos, con 1 a 3 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o puede ser monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal y/o A,

R^1 es Ar o Het,

R^2 es un heterociclo insaturado o aromático de cinco o seis elementos, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o puede ser monosustituido o disustituido mediante Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, Het^1, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CO-Het^1, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),

R^3 es H o A',

R^4 es H, A o Hal,

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden ser reemplazados mediante OH, F, Cl y/o Br, y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados mediante O, NH, S, SO, SO_2 y/o grupos CH=CH, o

A' es un alquilo cíclico con 3 a 7 átomos de C, en donde 1 a 7 átomos de H pueden ser reemplazados mediante OH, F, Cl y/o Br, alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden ser reemplazados mediante F,

Ar es un fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het^1, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_p$-$N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ y/o $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$,

Het es un heterociclo saturado de uno, dos o tres núcleos, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o puede ser monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal, A, OH, OA, $N(R^3)_2$, SR^3, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, NR^3SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, Het^1, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_nHet^1$, $O[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n$-Het^1, $NHCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_nHet^1$, CO-Het^1, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno carbonilo),

Het^1 es un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser monosustituido o disustituido mediante A, OA, OH, Hal y/o =O (óxigeno carbonilo),

Hal es F, Cl, Br o I,

m es 0, 1 ó 2,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

p es 2, 3, 4, 5, ó 6,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

D es tiazoldiilo, tiofendiilo, furandiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazindiilo, pirazindiilo, piridindiilo o pirimidindiilo,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde

R^2 es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, monosustituido en cada caso mediante A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 3, en donde

R^3 es H o metilo,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 4, en donde

R^4 es H,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 5, en donde

Ar es fenilo monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal y/o CN

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 6, en donde

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden ser reemplazados mediante F, y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados mediante O,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuestos de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 7, en donde

Het es un heterociclo aromático mononuclear, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o que puede ser monosustituido o disustituido mediante A,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 8, en donde

Het es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante A,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuestos de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 9, en donde

Het^1 es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante =O y/o A,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

11. Compuestos de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 10, en donde

D es tiazoldiilo, tiofendiilo, furandiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazindiilo, pirazindiilo, piridindiilo o pirimidindiilo,

R^1 es Ar o Het,

R^2 es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, monosustituido en cada caso mediante A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

R^3 es H o metilo,

R^4 es H,

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden ser reemplazados mediante F, y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados mediante O,

Ar es fenilo monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal y/o CN,

Het es un heterociclo aromático mononuclear, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede ser no sustituido o que puede ser monosustituido o disustituido mediante A,

Het^1 un heterociclo mononuclear saturado con 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede ser monosustituido o disustituido mediante A, OA, OH, Hal y/o =O (óxigeno carbonilo),

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

12. Compuestos de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 11, en donde

D es tiazoldiilo, tiofendiilo, furandiilo, pirroldiilo, oxazoldiilo, isoxazoldiilo, oxadiazoldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, tiadiazoldiilo, piridazindiilo, pirazindiilo, piridindiilo o pirimidindiilo,

R^1 es Ar o Het,

R^2 es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, monosustituido en cada caso mediante A o $[C(R^3)_2]_nHet^1$,

R^3 es H o metilo,

R^4 es H,

A es un alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en donde 1 a 5 átomos de H pueden ser reemplazados mediante F, y/o en donde uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados mediante O,

Ar es fenilo monosustituido, disustituido o trisustituido mediante Hal y/o CN,

Het es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo o isoxazolilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante A,

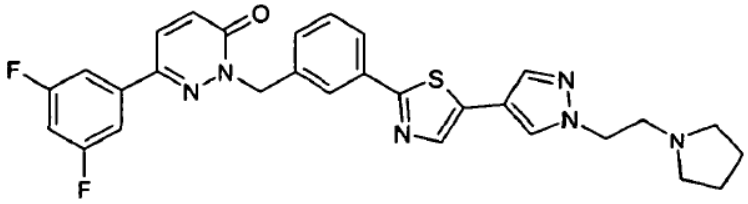
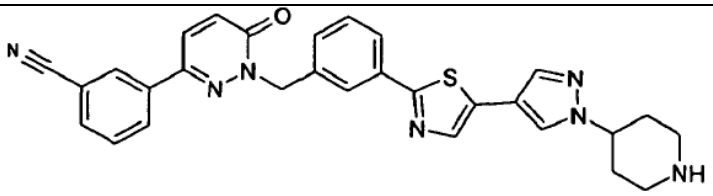
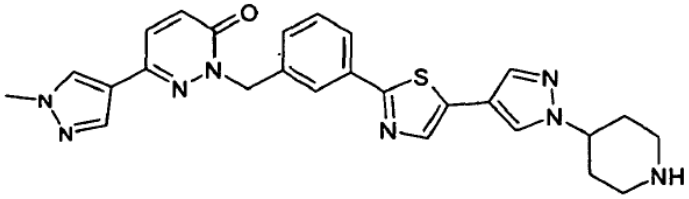
Het^1 es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo, en donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos mediante =O y/o A,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

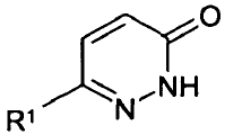
13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Nº	Estructura y/o nombre
"A1"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-tiazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A2"	6-(3-fluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-tiazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A3"	
"A4"	
"A5"	
"A6"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-oxazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A7"	6-(3-ciano-fenil)-2-{3-[5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-oxazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A8"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona
"A9"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-furan-2-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A10"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

14. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, **caracterizado porque**

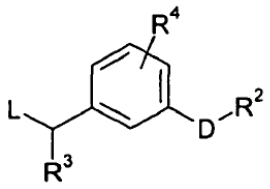
a) un compuesto de la fórmula II



II

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

reacciona con un compuesto de la fórmula III



III

en donde D, R^2, R^3 y R^4 presentan los significados indicados en la reivindicación 1, y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de manera funcionalmente reactiva,

y/o

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

15. Fármaco que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 a 13 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como eventualmente sustancias de soporte y/o auxiliares.

16. Utilización de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a 13, así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, en donde la enfermedad a tratar es un tumor sólido o un tumor del sistema sanguíneo y del sistema inmunológico.

17. Fármaco que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 13, y/o sus sales y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones y, al menos, una sustancia activa farmacológica adicional.

18. Set (conjunto) compuesto por paquetes separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o una pluralidad de reivindicaciones 1 a 13, y/o sus sales y estereoisómeros que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de una sustancia activa farmacológica adicional.