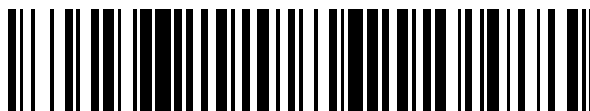


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 356**

51 Int. Cl.:

C07D 417/10 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2008** **E 08785386 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 2181111**

54 Título: **Derivados de tiadiazinona**

30 Prioridad:

30.08.2007 DE 102007041115

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

22.10.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 426 356 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiadiazinona

Antecedentes de la invención

5 Es objeto fundamental de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, particularmente aquellos que pueden emplearse para la preparación de medicamentos.

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

Uno de los mecanismos principales mediante el cual se produce la regulación celular, es por medio de la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana que, a su vez, modulan las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de las proteínas representa un proceso a través del cual se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, lo cual resulta finalmente en una respuesta de las células. Estas cascadas de transducción de señales están reguladas aguas arriba y se solapan a menudo, tal como se infiere de la presencia de muchas proteína-quinastas como también de fosfatasas. La fosforilación de proteínas aparece de modo preponderante en los residuos de serina, treonina o tirosina y, por este motivo, las proteína- quinasas se han clasificado según la especificidad de su lugar de fosforilación, es decir las serina/treonina quinasas y las tirosina quinasas. Puesto que la fosforilación es un proceso en las células ampliamente difundido y puesto que los fenotipos celulares se ven influidos en gran parte por la actividad de estas vías, en la actualidad se supone que una cantidad de estados patológicos y/o enfermedades debe atribuirse a la activación discrepante o a las mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasas. En consecuencia, se ha otorgado gran atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (véase artículo sinóptico: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279).
15
20
25

El papel de la tirosina quinasa receptora Met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de la inhibición de la activación de Met dependiente del HGF (hepatocyte growth factor, 'factor de crecimiento de hepatocitos') es descrito por S. Berthou et al. en Oncogene, Vol. 23, No. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente apropiado para combatir el cáncer. Otro inhibidor de la Met-quinasa para la terapia contra el cáncer es descrito por J.G. Christensen et al. en Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55. Informan de otro inhibidor de la tirosina quinasa para el combate del cáncer H. Hov et al. en Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está dirigido contra el receptor de HGF c-Met. Además, allí se informa que HGF y Met contribuyen de modo considerable con el proceso maligno de diversas formas de cáncer como, por ejemplo, mieloma múltiple.
30

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

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

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

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

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

Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para el aislamiento y el estudio de la actividad o la expresión de la Met-quinasa. Además, son apropiados principalmente para utilizarse en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con una actividad desregulada o alterada de la Met-quinasa.

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

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

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

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

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

Para identificar los inhibidores de quinasas se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayos. Por ejemplo, en los ensayos de proximidad de centelleo (scintillation-proximity) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) o en el ensayo de placa flash (flashplate) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no es posible detectar una señal radioactiva o solamente es detectable una menor. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal homogénea (Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer, HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son útiles como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

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

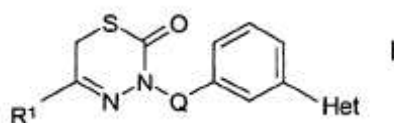
Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular y la muerte celular (apoptosis). Las dolencias de interés incluyen las siguientes dolencias pero no se limitan a las mismas. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento de una serie de distintas dolencias en las que se presenta proliferación y/o migración de las células de la musculatura lisa, y/o células inflamatorias a la capa íntima de un vaso, que resulta en un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas neoíntimas. Entre los trastornos vasculares oclusivos de trasplante de interés se cuentan aterosclerosis, enfermedad vascular coronaria después de trasplante, estenosis de trasplante de vena, restenosis de injerto protésico perianastomótico, restenosis después de angioplastia o colocación del stent, y similares.

Estado de la técnica

En DE19604388, WO2003/037349 WO2007/057093 y WO2007/057092 se describen otras tiadiazinonas. En WO 03/037349 A1 se describen dihidropiridazinonas para combatir el cáncer. De EP 1 043 317 A1 y EP 1 061 077 A1 se conocen otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario, trastornos isquémicos e inflamatorios. En EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fungicidas e insecticidas. Otras piridazinonas se describen como agentes cardiotónicos en US 4,397,854. En JP 57-95964 se divulgan otras piridazinonas.

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



Donde

R¹ significa Ar¹ o Het¹,

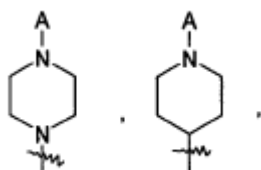
Het significa un heterociclo monocíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o puede ser mono-, di- o trisustituido por B,

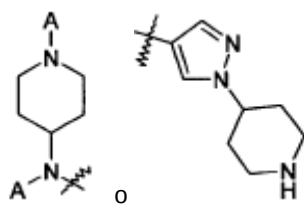
Ar¹ significa fenilo, naftilo o difenilo no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos por Hal, A, OH, OA, CN, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', SOA, SO₂A, OCH₂O y/o OCH₂CH₂O,

Het¹ significa un heterociclo mono- o bi-cíclico, aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, OA, CN, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH, NHA, NAA', SOA, SO₂A, OCH₂O y/o OCH₂CH₂O,

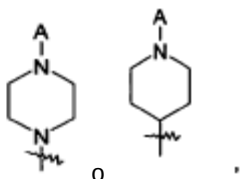
Q está ausente o significa alquileo con 1-4 átomos de C,

B significa OA, A, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', SOA, SO₂A, O(CH₂)ₙR², CONA(CH₂)ₙR², CONH(CH₂)ₙR², Hal, CN, NA(CH₂)ₙR², NH(CH₂)ₙR², N=CH-N(CH₃)₂,





R^2 significa H, OH, OA, NH_2 , NHA, NAA',



A, A' significan respectivamente, de modo independiente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, alquilo cíclico con 3-7 átomos de C o cicloalquilalquileo con 4 a 10 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1, 2 o 3,

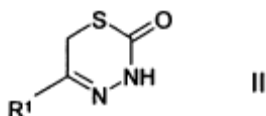
así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de solventes inertes a los compuestos, los cuales se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano la cual se busca o se pretende, por ejemplo, por un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad con efecto terapéutico" significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia:

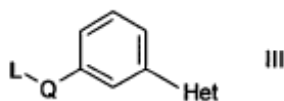
mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno. La denominación "cantidad con efecto terapéutico" también abarca las cantidades efectivas para incrementar la función fisiológica normal. También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diaestereoisómeros, por ejemplo, en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera particularmente preferida se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



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

con un compuesto de la fórmula III



donde Q y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o convertido funcionalmente,

y/o

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

Previa y posteriormente, los residuos R^1 , Het y Q tienen los significados indicados en la fórmula I, en tanto no se indique algo diferente de manera expresa.

- 10 A, A' significan, respectivamente independientes entre sí, alquilo, éste es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A, A' significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

- 15 A, A' significan de manera muy preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

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

Cicloalquilalquilenos significa preferentemente ciclopropilmetileno, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno o ciclohexiletileno.

- 20 Ar^1 significa, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilo, o-, m- o p-(piperidinil-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxi]-fenilo, o-, m- o p-[3-(3-dietilaminopropil)-ureido]-fenilo, o-, m- o p-(3-dietilamino-propoxi-carbonilamino)-fenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-
- 25 difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-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-dimetil-aminofenol, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-
- 30 metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar^1 significa preferentemente fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, OH, OA y/o CN.

Het significa preferentemente un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 Átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por B.

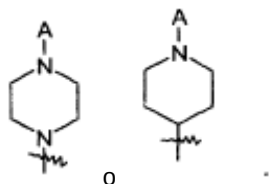
- 40 Het significa de modo particularmente preferido 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinil o pirazinilo, que puede estar no sustituido o mono-, di- o trisustituido por B.

- 45 Het¹ significa preferentemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo,

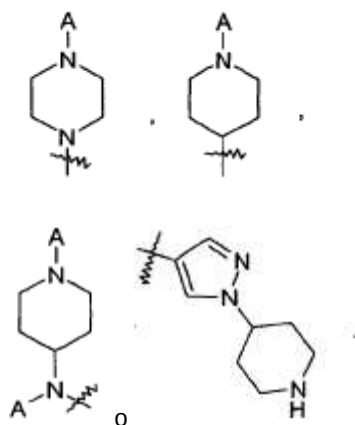
1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo, que puede estar no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, OA, CN, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', SOA, SO₂A, OCH₂O y/o OCH₂CH₂O.

R¹ significa preferentemente Het¹, además Ar¹.

5 R² significa preferentemente NH₂, NHA, NAA',



B significa de manera particularmente preferible A, NH₂, NHA, NAA', O(CH₂)_nR², N=CH-N(CH₃)₂,



10 Q significa preferentemente metileno, además etileno.

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

Para toda la invención es válido que todos los residuos tales como, por ejemplo X, A o R², que aparecen varias veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I incluye todas estas formas.

15

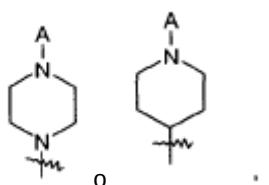
Por consiguiente son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los que al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a lh que corresponden a la fórmula I y donde los residuos no designados con más detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I,

20

donde no obstante

en la

R² significa NH₂, NHA, NAA',



en Ib

Ar¹ significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, OH, OA y/o CN;

en Ic

5 Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, del cual debe estar monosustituido o mono-, di- o trisustituido por B;

en Id

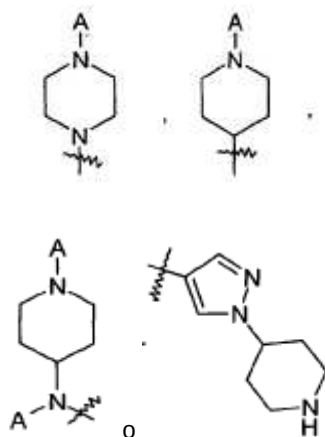
10 Het significa 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo, que puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por B;

en Ie

15 Het¹ significa 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por Hal, A, OH, OA, CN, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', SOA, SO₂A, OCH₂O y/o OCH₂CH₂O;

en If

20 B significa A, NH₂, NHA, NAA', O(CH₂)_nR², N=CH-N(CH₃)₂;



en Ig

25 A, A' significan, respectivamente, independientes entre sí, alquilo no ramificado o ramificado, con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl;

en Ih

R¹ significa Ar¹ o Het¹,

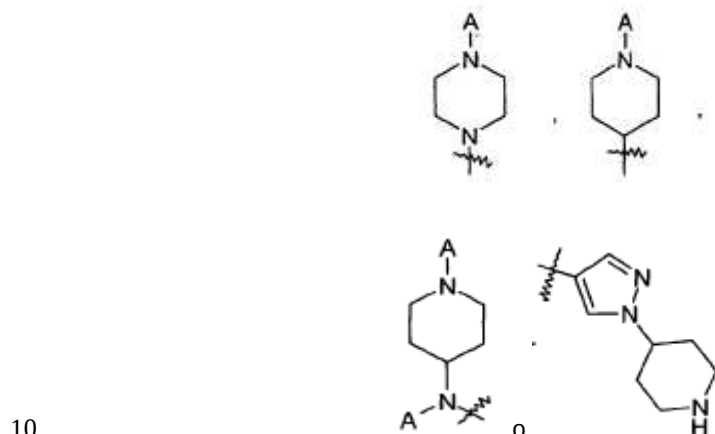
30 Het significa 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por B,

Ar¹ significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, OH, OA y/o CN,

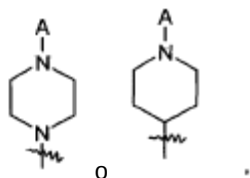
- 5 Het¹ significa 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4-o-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, OA, CN, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', SOA, SO₂A, OCH₂O y/o OCH₂CH₂O,

Q está ausente o significa alquileo con 1-4 átomos de C,

B significa A, NH₂, NHA, NAA', O(CH₂)_nR², N=CH-N(CH₃)₂,



R² significa NH₂, NHA, NAA',



A, A' significan respectivamente, independientes entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

- 15 Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1, 2 o 3;

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

- 20 Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

- 25 Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos por lo regular. No obstante, si son nuevos, pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos per se. Las piridazinonas de la fórmula II usadas se preparan, cuando no están disponibles comercialmente, de acuerdo con W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

- 30 Pueden obtenerse compuestos de la fórmula I preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. En los compuestos de la fórmula III L significa preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o convertido reactivo tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi con

1-6 átomos de C (preferible metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferible fenilo- o p-tolilosulfoniloxi).

La reacción se efectúa por lo regular en presencia de un producto que enlace ácido, preferentemente una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de una 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 -10° y 90°, en especial entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°. Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenzono; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados. Particularmente se prefieren acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse convirtiendo el compuesto con una base adecuada en la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan aquí. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a esto, entre las sales por adición de ácidos aceptables en farmacia de los compuestos de la fórmula I se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa una limitación.

Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación. Entre las sales antes mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas aceptables en farmacia, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar una limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y

ter.-butilo; dialquil (C_1 - C_4)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C_{10} - C_{18}), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C_1 - C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención, solubles tanto en agua como también en aceite.

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

10 Particularmente se prefieren clorohidrato, dihidroclorohidrato, bromohidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

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

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

25 Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se produce la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden, por lo demás, a sus respectivas formas ácidas libres.

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

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

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

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

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

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

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

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

Además, en caso de ser deseado o necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla pulverulenta por una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso se generan grumos moldeados de manera no homogénea que se parten en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición para tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego en tabletas. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades posológicas.

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

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

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

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

- Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede suministrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.
- Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. Al formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, principalmente un solvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.
- Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.
- Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros productos usuales en el campo especializado respecto de cada tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes, por ejemplo.
- Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en últimas es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse

como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto de la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados

5

patológicos mencionados arriba.

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

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

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

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

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

15

Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente seres humanos, en el tratamiento de enfermedades inducidas por las tirosina-quinasas. Entre estas enfermedades se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica (o angiogénesis) que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

20

La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Los carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma de cerebro, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas cancerosas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. Asimismo queda se revela el uso de los compuestos de la invención de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que participa la angiogénesis.

25

30

Una enfermedad de este tipo, en la que participa la angiogénesis, es una oftalmopatía, como la vascularización retiniana, la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y similares.

35 También se revela el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias. Entre este tipo de enfermedades inflamatorias se cuentan, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad y similares.

35

También se revela el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por las tirosina quinazas o una dolencia inducida por las tirosina quinazas en un mamífero, en cuyo caso en este método se administra a un mamífero enfermo que requiere de este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el especialista sin gran esfuerzo. También se revela el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una vascularización retiniana.

40

45

También se revelan métodos para el tratamiento o la prevención de oftalmopatías como retinopatía diabética y degeneración macular asociada a la edad también son un componente de la invención. También se revela el uso para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y tipos tardíos de la reacción de hipersensibilidad, así como el tratamiento o la prevención de osteopatías del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

50

La expresión "enfermedades o dolencias inducidas por las tirosina quinasas" se refiere a estados patológicos que dependen de la actividad de una o varias tirosina quinasas. Las tirosina quinasas participan, directa o indirectamente, en las vías de transducción de señales de diversas actividades celulares, entre ellas la proliferación, la adhesión y la migración, así como la diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con la actividad de las tirosina quinasas, se cuentan la proliferación de células tumorales, la neoformación vascular patológica que estimula el crecimiento de tumores sólidos, la neoformación vascular en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad y similares), así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

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

Principalmente se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus derivados, solvatos, tautómeros y estereoisómeros con utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad y la enfermedad es un tumor sólido.

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

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

Además, se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus derivados, solvatos, tautómeros y estereoisómeros con utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

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

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

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

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

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

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento; por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina / treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de las tirosina quinasas de la familia EGFR, como

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento provenientes de las plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

- 5 (v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los divulgados en las solicitudes internacionales de patentes publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v\beta 3$ y angiostatina);
- 10 (vi) agentes que dañan los vasos como combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido; por ejemplo, aquellas que están dirigidas contra las dianas listadas arriba, como ISIS 2503, un anti-ras-antisentido;
- 15 (viii) preparaciones de terapia genética, incluidas por ejemplo preparaciones para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2, preparaciones de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a gen) que utilizan la citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, así como preparaciones para elevar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, como la terapia génica de resistencia a multifármacos; y
- 20 (ix) preparaciones para inmunoterapia, incluidas por ejemplo preparaciones ex vivo e in vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos, preparaciones para reducir la anergia de células T, preparaciones con el uso de células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, preparaciones que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y preparaciones que
- 25 usan anticuerpos anti-idiotípicos.

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

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustin Procarbazona Altretamina Estramustinfosfato Mecloreteamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche)

Tabla 1.		
	Idatrexato	Etinilcitudina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantron Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales-Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomícínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

Tabla 1.		
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timentacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteínasa- Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF- alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronvax (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

Tabla 1.		
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilostradiol Clotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiostradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes diferentes	SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi- Synthelabo) Tocladesina (Agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3 GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (inihbidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Inhibidor de heparanasa,	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnasa (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (Agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (Agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (Inihbidor de NF- kappaB, Encore) 3CPA (Inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (Agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular)

Tabla 1.	
	Progen) Tesmiflifen (Antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)
	CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (Inhibidor de GART,) Pfizer) WX-UK1 (inhibidor de activador de plasminogen, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma Millennium) SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma) TLK-286 (Inhibidor de glutatona S-transferasa, Telik) Gemtuzumab (anticuerpos CD33- Wyeth Ayerst) PG2 (intensificador de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion) Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH) PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis) Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech) CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex) MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (Promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (Promotor de apoptosis, Pharmacia)

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

5 Ensayos

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

Medición de la actividad de la Met-quinasa

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

Para la medición de la actividad de la quinasa, es posible recurrir a diversos sistemas de medición que se hallan a disposición. En un método de centelleo por proximidad (Scintillation-Proximity) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), el método FlashPlate o la prueba de enlace por filtrado, se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido, como sustrato, con ATP marcado radiactivamente ^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP). En presencia de un compuesto inhibidor, no es detectable una señal radioactiva, o es detectable una reducida. Además, son útiles las tecnologías de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTR-FRET, por Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer), y de polarización por fluorescencia (FP) como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

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

Ensayo de placa de destello Flashplate (Met quinasa):

Como placas de ensayo sirven placas de microtitulación Flashplate^R de 96 cavidades de la empresa Perkin Elmer (No. de catálogo SMP200). En la placa de ensayo se suministran con pipeta los componentes de la reacción de quinasa descrita abajo. La Met-quinasa y el sustrato poli-Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con ^{33}P -ATP radiomarcado en presencia y ausencia de sustancias de ensayo en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detiene con 150 µl de una solución de EDTA de 60 mM. Tras incubar durante otros 30 min a temperatura ambiente, se filtran los sobrenadantes por succión y las cavidades se lavan tres veces cada una con 200 µl de solución de NaCl al 0,9%. La medición de la radiactividad ligada se realiza por medio de un medidor de centelleo (Topcount NXT, empresa Perkin-Elmer). Como valor pleno se usa la reacción de quinasa sin inhibidor. Éste deberá estar aproximadamente en el intervalo de 6000-9000 cpm. Como valor cero farmacológico se utiliza estaurosporina en una concentración final de 0,1 µM. Una determinación de los valores de inhibición (IC₅₀) se realiza utilizando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de quinasa por cavidad:

30 µl de amortiguador de pH de ensayo

10 µl de sustancia a ensayar en amortiguador de pH de ensayo con 10 % de DMSO

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

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

Soluciones utilizadas:

- Amortiguador de pH del ensayo:

50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 µM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

1 mM de ditioneitol (DTT)

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

- Solución de detención:

60 mM de Titriplex III (EDTA)

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

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

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

5 Ensayos in vivo (FIG. 1/1)

Proceso experimental: Al arribar, los ratones hembra Balb/C (criador: Charles River Wiga) tenían 5 semanas de edad. Se aclimataron durante 7 días a nuestras condiciones de cría. Luego se inyectaron a cada ratón 4 millones de células de TPR-Met / NIH3T3 en 100 μl de PBS (sin Ca^{++} y Mg^{++}) por vía subcutánea en el área de la pelvis. Al cabo de 5 días, se randomizaron los animales en 3 grupos, de modo que cada grupo de 9 ratones tuviera un volumen tumoral medio de 110 μl (amplitud: 55 - 165). Al grupo control se administraron diariamente 100 μl de vehículo (0,25% de metilcelulosa / 100 mM de amortiguador de pH de acetato, pH 5,5); a los grupos de tratamiento, se administraron diariamente 200 mg/kg de "A56" o bien de "A91" disueltos en el vehículo (volumen también de 100 μl / animal) por sonda esofágica. Después de 9 días, los controles tenían un volumen medio de 1530 μl y se terminó el ensayo.

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

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

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

Espectrometría de masas (MS): El (ionización por impacto de electrones) M^{+}
FAB (Fast Atom Bombardment) $(\text{M}+\text{H})^{+}$
ESI (Electrospray Ionization) $(\text{M}+\text{H})^{+}$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(\text{M}+\text{H})^{+}$.

Espectrometría de masas (MS): El (ionización por impacto de electrones) M^{+}
FAB (Fast Atom Bombardment) $(\text{M}+\text{H})^{+}$
ESI (Electrospray Ionization) $(\text{M}+\text{H})^{+}$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(\text{M}+\text{H})^{+}$.

Métodos HPLC:

Análisis de HPLC/MS

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

Análisis de HPLC (Método A)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

Flujo: 2 ml/min

Solvente A: H_2O + 0,1 % ácido trifluoroacético

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

Gradiente 5 min

0-4 min: 99:1 -> 1:99

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

Análisis de HPLC (Método B)

Columna: Chromolith RP18e 100*3 mm

5 Flujo: 4 ml/min

Solvente A: H₂O + 0,05 % de HCOOH

Solvente B: de acetonitrilo + 10 % de solvente A

Gradiente 8 min

0-1 Min: 99:1 -> 99:1

10 1-7 min: 99:1 -1:99

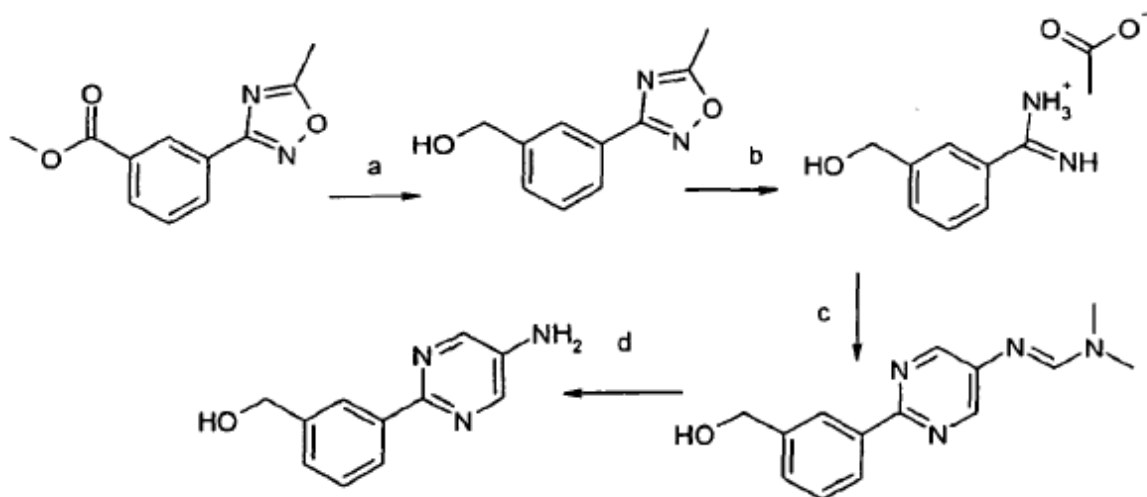
7-8 min: 1:99 -> 1:99

Tiempo de retención Rt. en minutos [min].

EJEMPLOS

Preparación de reactantes

15 I. Síntesis de [3-(5-amino-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol



a) Preparación de [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanol

20 50,86 g de éster metílico de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico se disuelven en 500 ml de THF y enfriando bajo hielo / H₂O y revolviendo se adicionan a porciones 5,59 g de LiBH₄. Después de finalizada la adición siguió revolviéndose por 20 h sin enfriamiento. Para procesar, se ajusta a un pH 7 adicionando gota a gota, lentamente, HCL de 1 N. A continuación se diluye la mezcla de reacción con 500 ml de H₂O, se extrae 3 x 300 ml de DCM, las fases orgánicas unidas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta secarse en el evaporador de rotación. La purificación se efectúa por cromatografía (diclorometano/metanol: 98:2).

25 Análisis: HPLC: tiempo de retención: 2,88 min
Fp.: 42 °C

Rendimiento: 15,87 g (83,42 mmol) = 36 % [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanol.

b) Preparación de acetato de 3-hidroximetil-benzamidinio

18,107 g de [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-metanol (95,2 mmol) se mezclan en una mezcla de 200 ml de metanol, 10 ml de ácido acético glacial y 10 ml de agua se mezcla con 5 g de RaNi (humedecido con agua) y se hidrogena a temperatura ambiente hasta una absorción de hidrógeno de 1,9 l (16 h). Para procesar, se filtra el catalizador y la solución remanente se concentra hasta el residuo y se cocina el residuo en éter metil-ter.-butílico y se filtra. El cristalizado se seca por 16 h al vacío.

HPLC (A) tiempo de retención = 0,51 min

LC-MS: 0,554 min / M+H⁺: 151,2 g/mol

Punto de fusión.: 188-9 °C

Rendimiento: 18,891 g (89,86 mmol) = 94 % de acetato de 3-hidroximetil-benzamidinio.

c) Preparación de N'-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina

En el aparato purgado con N₂, 16,85 g de acetato de 3-hidroximetilbenzamidinio (80,14 mmol) y 39,13 g de precursor de aminoreductona (80,14 mmol) se suspenden en 300 ml de MeOH seco y revolviendo se adicionan gota a gota una solución recién preparada de 5,527 g de sodio en 100 ml de MeOH y a continuación se revuelve por 30 min a 60 °C, en cuyo caso se genera una solución transparente. Para procesar se diluye la mezcla de reacción con diclorometano, se lava 2x con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra hasta secarse en el evaporador de rotación.

La purificación se efectúa en cromatografía (diclorometano/metanol (1 - 5 %)

20	Análisis:	HPLC tiempo de retención:	2,24 min
		LC-MS :	1,177 min / / M+H ⁺ : 257,2 g/mol
		Pf. :	105-106 °C

Rendimiento: 15,30 g (59,69 mmol) = 74 % de N'-[2-(3-hidroximetilfenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina como cristales amarillentos.

d) Preparación de [3-(5-amino-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol

15,30 g de [2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-N,N-dimetil-formamidina (59,69 mmol) se disuelven en 140 ml de dioxano, se adiona una solución de 28,87 g (208,91 mmol) de K₂CO₃ en 280 ml de H₂O y se revuelve por 20 h bajo reflujo. Para procesar se extrae la mezcla de reacción hasta el residuo, este se revuelve con aproximadamente 200 ml de isopropanol por 10 min a reflujo, se filtra caliente y se concentra el filtrado hasta la cristalización inicial. La mezcla de reacción se enfría, se filtra succionando el cristalizado generado y se lava con éter.

Análisis:	HPLC: t. de r.:	2,45 Min
	LC-MS:	1,163 min / M+H ⁺ : 202,2 g/mol
	Pf. :	141-142 °C

Rendimiento: 11,435 g (56,83 mmol) = 95 % de [3-(5-amino-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol en forma de cristales incoloros.

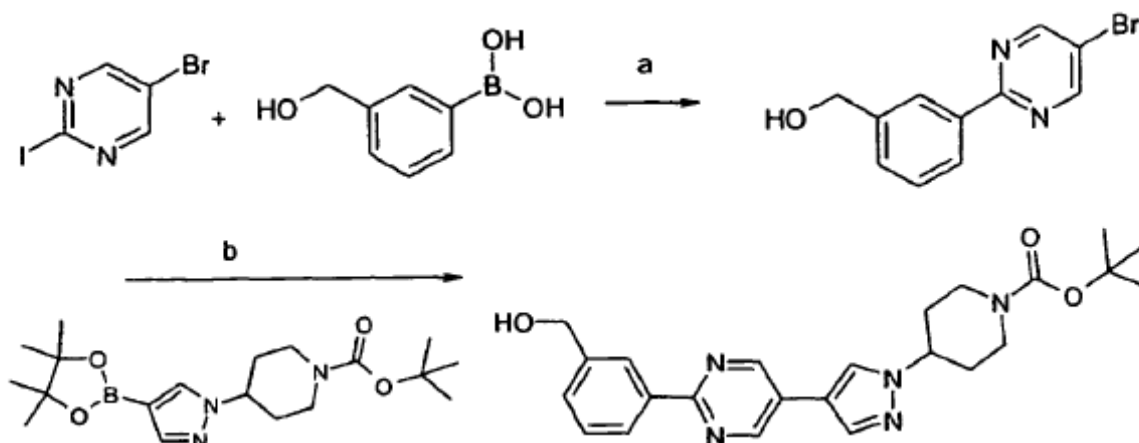
e) Preparación de [3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol

11,276 g de [3-(5-amino-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol (56,04 mmol) se suspenden en 200 ml de H₂O, se adicionan 24,89 ml de H₂SO₄ concentrado (448,3 mmol) y se revuelve por 4 h a 130 °C de temperatura de baño de aceite, en cuyo caso se desprende un precipitado verde oscuro. Para procesar, el precipitado se separa, se lava abundantemente con agua, la lejía madre se ajusta a pH 6 con NaHCO₃ y se extrae 5x con 200 ml de diclorometano. Lo extractos orgánicos se extraen hasta el residuo y se cromatografía sobre 100 g de gel de sílice. (diclorometano + 1-10 % metanol). El producto se recristaliza de metanol / diclorometano.

45	Análisis:	HPLC: t. de r.:	2,61 Min
		LC-MS:	1,315 min / M+H ⁺ : 203,2 g/mol
		Pf. :	166-167 °C

Rendimiento: 2,053 g (10,15 mmol) = 18 % [3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol.

II. Síntesis de éster ter.-butílico de ácido 4-{4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico



5 a) Preparación de [3-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol

9,107 g de $K_3PO_4 \cdot 3 H_2O$ (42,9 mmol) se disuelven en un matraz de 250 ml en 120 ml de dioxano y 14 ml de agua, se adicionan 6,111 g de 5-bromo-2-yodopirimidina (21,5 mmol) y 3,91 g de ácido 3-(hidroximetil)bencenoborónico (25,74 mmol) y el recipiente de reacción se purga durante 15 min con N_2 revolviendo. Luego se adicionan 0,75 g de tetrakis(trifenilfosfin)-paladio (0) (0,65 mmol) y se revuelve por 14 h a 90 °C de temperatura de baño de aceite en una atmósfera de N_2 . Para procesar, se diluye la mezcla de reacción con MTBE, se mezcla con agua, se filtra por succión sobre Celite, la fase acuosa se separa de la fase orgánica, se extrae otras 2 veces con MTBE y la fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra en un residuo. La purificación se efectúa mediante cromatografía.

Rendimiento: 2,49 g de [3-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol (8,83 mmol) = 41 % como sólido amarillo claro.

15 b) Preparación de éster ter.-butílico de ácido 4-{4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico

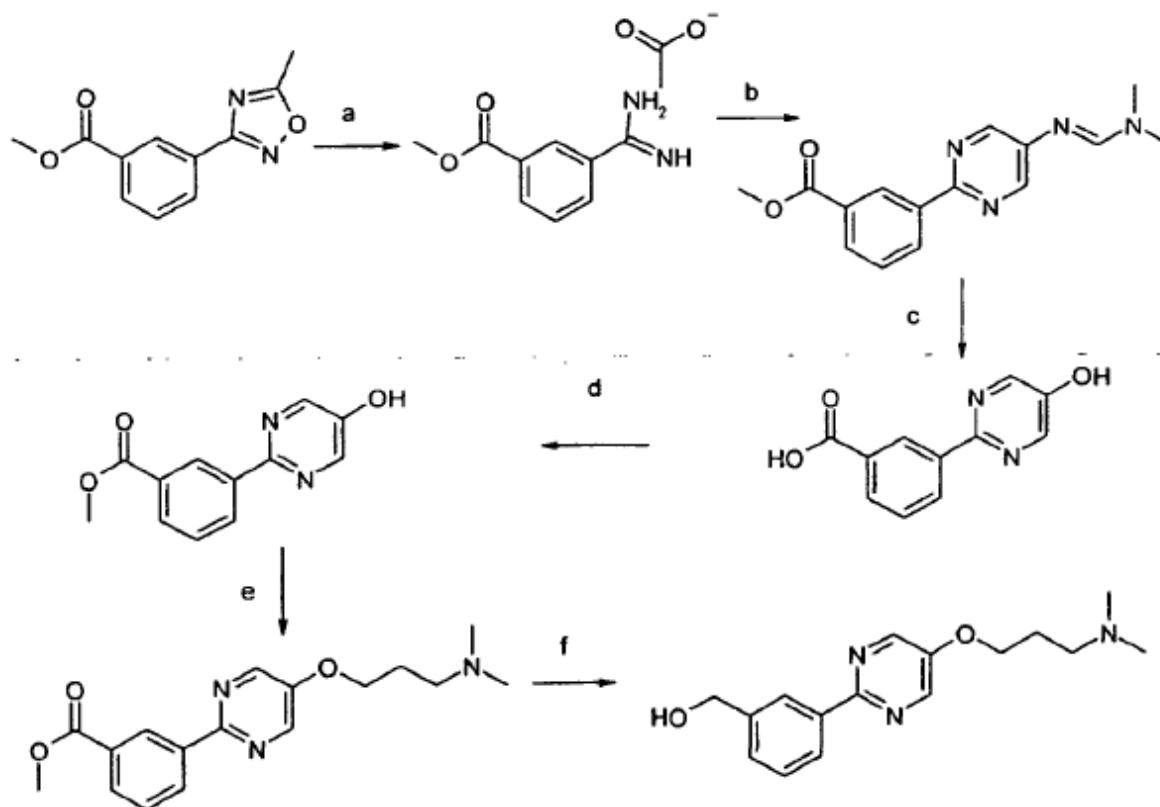
En un matraz de tres bocas de 500 ml con condensador, condensador de burbujas y entrada de nitrógeno se disolvieron 4,186 g de [3-(5-bromopirimidin-2-il)-fenil]-metanol (15 mmol) y 5,942 g de éster ter.-butílico de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (15,75 mmol) en 150 ml de éter dimetilico de etilenglicol y se revolvió por 10 min a temperatura ambiente (solución color naranja). A continuación se adicionan 6,37 g de fosfato tripotásico trihidrato (30 mmol) y 842 mg de bis(trifenilfosfin)-paladio(II)-cloruro (1,2 mmol) y se revolvió por 14 h a 80°C de temperatura de baño de aceite. Se generó una suspensión de color marrón oscuro.

Para procesar se filtra succionando el residuo y se cromatografía. El producto se hierve en isopropanol, se enfría, se filtra succionando, se lava con isopropanol frío y se seca.

HPLC-MS: 2,054 min / $M+H^+$: 436,0 g/mol

Rendimiento: 3,47g de éster ter.-butílico de ácido 4-{4-[2-(3-hidroximetil-fenil)-pirimidin-5-il]-pirazol-1-il]-piperidine-1-carboxílico (7,73 mmol) = 52 % como polvo ligeramente amarillo.

III. Síntesis de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol



a) Preparación de éster metílico de ácido 3-carbamimidoyl-benzoico * acetato

124,84 g de éster metílico del ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (569,39 mmol) se combinan en una mezcla de 1300 ml de metanol, 100 ml de ácido acético glacial y 100 ml de agua con 40 g de níquel Raney (RaNi) (mojado con agua) y se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal hasta una absorción de hidrógeno de 14,7 l (45 h). Para procesar, se filtra el catalizador y la solución residual se concentra hasta el residuo y el residuo se hierve en éter metil-ter.-butílico y se filtra. El cristalizado se seca al vacío por una noche.

LC-MS: 1,030 min / $M+H^+$: 179,2 g/mol

Rendimiento: 120,2 g (499,49 mmol) = 88 % de éster metílico de ácido 3-carbamimidoyl-benzoico * acetato

b) Preparación de éster metílico del ácido 3-[5-(dimetilamino-metilen-amino)-pirimidin-2-il]-benzoico

En un matraz de tres bocas de 2 litros purgado con N_2 , se suspenden 100 g de acetato de 3-hidroxi-metil-benzamidio (419,75 mmol) y 204,93 g de precursor de aminoreductona (419,74 mmol) en 1000 ml de MeOH seco y revolviendo se adiciona gota a gota una solución recién preparada de 28,99 g de sodio en 300 ml de MeOH, a continuación se revuelve por 30 min a 60 °C, y se genera una solución transparente.

Para procesar, se enfría la mezcla de reacción, se diluye con diclorometano, se lava 2 x con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta secarse en el evaporador de rotación. El residuo se cristaliza de un poco de metanol y éter dietílico.

Análisis: LC-MS : 1,253 min // $M+H^+$: 285,1 g/mol

Rendimiento: 103,5 g (364,04 mmol) = 87 % de éster metílico de ácido 3-[5-(dimetilamino-metilen-amino)-pirimidin-2-il]-benzoico en forma de cristales amarillentos.

c) Preparación de ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico

En un matraz de una boca de 2 litros, se suspenden 103,5 g de éster metílico del ácido 3-[5-(dimetilamino-metilen-amino)-pirimidin-2-il]-benzoico (364,04 mmol) en 1300 ml de agua y luego se añaden 160 ml de ácido sulfúrico concentrado (95-97%) (2,88 mol) y la preparación de reacción se calienta durante 4 h hasta 130 °C (también del

baño de aceite). Para el procesamiento se enfría la preparación de reacción y el precipitado producido se filtra, se lava con agua y se seca en una estufa de secado al vacío a 50 °C.

Análisis: HPLC: tiempo de retención: 2,75 min
LC-MS: 1,449 min / M+H⁺: 217,0 g/mol

5 Rendimiento: 78,9 g (364,5 mmol) de ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico

d) Preparación de éster metílico del ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico

Se suspenden 78,8 g de ácido 3- (5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico en 1,4 l de metanol absoluto y luego se añaden gota a gota a temperatura ambiente cuidadosamente 32,7 ml de cloruro de tionilo (449,8 mmol). La preparación de reacción se calienta durante 2 h hasta 80 °C. Se añaden nuevamente 20 ml de cloruro de tionilo (275,7 mmol) y se calienta durante otras 2 h hasta 80 °C. A fin de completar la reacción, se agregan otros 10 ml de cloruro de tionilo (137,8 mmol) y se calienta durante otras 2 h hasta 80 °C. Para el procesamiento se retiran 1000 ml de metanol en el evaporador de rotación y se filtra el residuo producido. La leña madre se reduce en el evaporador de rotación hasta aproximadamente 200 ml y se filtra el cristalizado obtenido. Ambos cristalizados se unen, se secan en la estufa de secado al vacío a 50 °C hasta peso constante.

15 **Análisis:** HPLC: tiempo de retención: 3,39 min
LC-MS: 1,750 min / M+H⁺: 231,0 g/mol

Rendimiento: 87 g (377,9 mmol) de éster metílico de ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-benzoico

e) Preparación de éster metílico de ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico

En un aparato calentado y purgado con N₂ se disuelven bajo protección de N₂ 45 g de éster metílico del ácido 3-(5-hidroxi-pirimidin-2-il) -benzoico (195,47 mmol) y 77,68 g de trifenilfosfina (293,24 mmol) en 1200 ml de THF absoluto, se añaden 35,078 ml de 3-(dimetilamino)-1-propanol, se revuelven durante 10 min a temperatura ambiente, se añaden, lentamente bajo enfriamiento con hielo / H₂O y revolviendo, 61 ml de diisopropilazodicarboxilato (293,2 mmol) (aproximadamente 30 min) y se sigue revolviendo por 2 h a temperatura ambiente. A fin de completar la reacción, se añaden posteriormente 23,3 g de trifenilfosfina (88 mmol) y 18,2 ml de diisopropilazodicarboxilato (88 mmol).

Para procesar se concentra la mezcla de reacción hasta secarse y a continuación se diluye con 250 ml de DCM, se mezcla con HCl de 2N y se agita. La fase orgánica que se separa muy lentamente contiene la parte más grande del óxido de trifenilfosfina y se desecha. La fase acuosa se ajusta a pH 14 con NaOH acuoso y se extrae 2x con DCM. Las fases orgánicas unidas se secan sobre Na₂SO₄ y se extrae hasta el residuo.

30 La purificación se efectúa por medio de cromatografía (DCM + 0 - 30 % MeOH)

Análisis: HPLC: RT: 2,69 min
LC-MS: 1,586 min / M+H⁺: 316,2 g/mol

Rendimiento: 40,5 g (128,4 mmol) = 66 % de éster metílico de ácido 3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-benzoico.

35 f) Preparación de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol

En un matraz de 1 l de tres bocas, provisto con agitador magnético, condensador, embudo de goteo, protección de N₂ y tubo de secado, se disuelven 11,35 g de éster metílico del ácido 3-[5-(3-dimetilaminopropoxi)-2-pirimidil]-benzoico (36 mmol) en 180 ml de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota 180,00 ml de una solución de 1 molar de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano (180 mmol) en aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente, con lo cual la solución de reacción se calienta ligeramente y puede observarse una débil producción de gas, y luego sigue revolviéndose por una hora a temperatura ambiente. Después se mezcla cuidadosamente enfriando y revolviendo con 10 ml de una solución saturada de sulfato de sodio, se separan, se lava posteriormente con diclorometano, se seca la leña madre, se filtra y se extrae para producir un residuo. El residuo se cristaliza de éster/éter de petróleo, se separa, se lava con éter de petróleo y se seca.

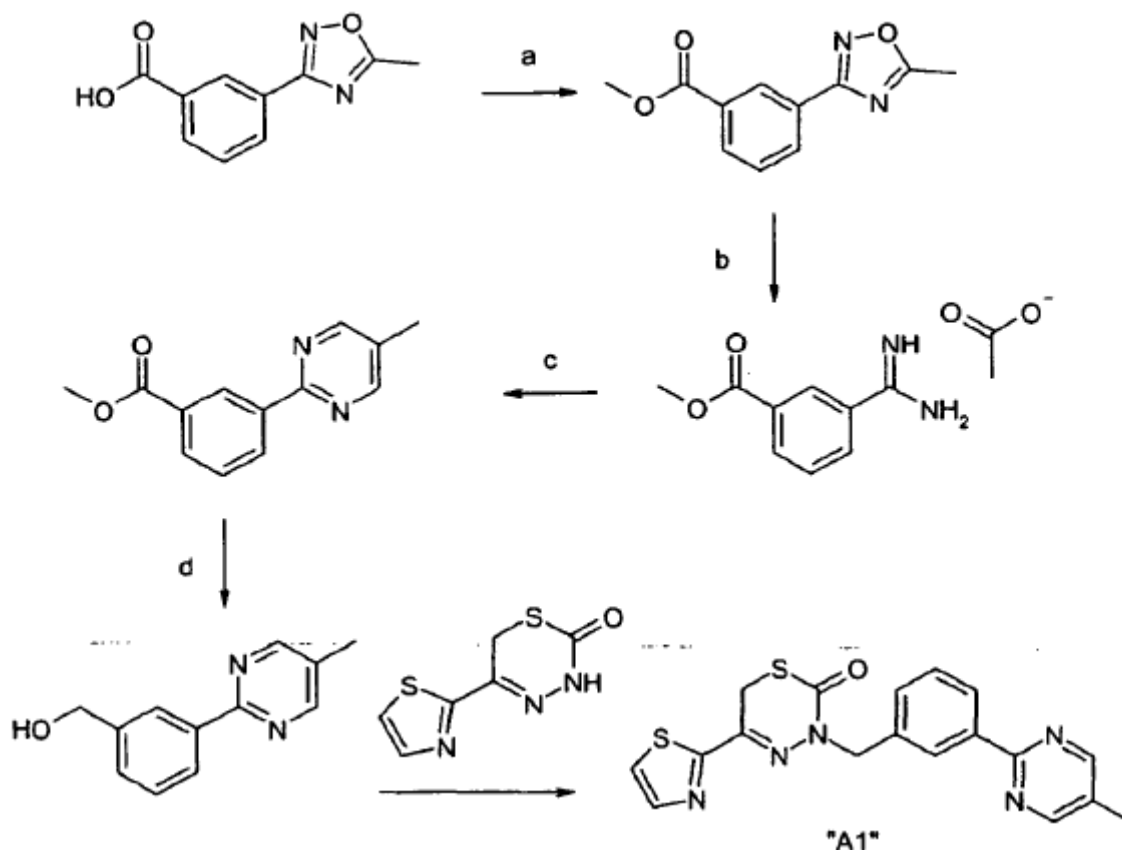
45 **Análisis:**
Pf.: 95-97°C
HPLC: t. de r.: 2,35 min

LC-MS: 1,278 min / $M+H^+$: 288,2 g/mol

Rendimiento: 8,35 g (29,06 mmol) = 81 % de {3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-fenil}-metanol.

Ejemplo 1

La preparación de 3-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona ("A1") se efectúa de modo análogo al siguiente esquema



a) 30 g de ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (146,93 mmol) se suspenden en 150 ml de metanol, se adicionan gota a gota 7,83 ml de ácido H_2SO_4 (146,9 mmol) revolviendo se calentó a reflujo durante una noche a 80 °C (DrySyn). Para procesar, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente (leve formación de cristales), se enfría en hielo, se diluye con agua, se filtra por succión y se seca.

Rendimiento: 30,47 g de éster metílico del ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (134 mmol) = 91 %;

HPLC (A) RT = 2,91 min;

LC-MS: 1,986 min / $M+H^+$: 219,2 g/mol.

b) 30,47 g de éster metílico del ácido 3-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico (134,05 mmol) se combinan en una mezcla de 300 ml de metanol, 10 ml de ácido acético glacial y 10 ml de agua con 5 g de níquel Raney (RaNi) (mojado con agua) y se hidrogena a temperatura ambiente y presión normal hasta una absorción de hidrógeno de 2,7 l. Para procesar se filtra el catalizador, y la solución residual se concentra en un residuo y el residuo se hierve en éter metil-ter.-butílico. El cristalizado se seca durante una noche al vacío.

Rendimiento: 31,12 g (129,32 mmol) = 96 % de éster metílico del ácido 3-carbamimidoil-benzoico * acetato;

HPLC (A) tiempo de retención = 2,20 min;

LC-MS: 1,030 min / $M+H^+$: 179,2 g/mol.

c) En un matraz de tres bocas de 250 ml se disuelven parcialmente 2,406 g de éster metílico del ácido 3-carbamimidoil-benzoico * acetato (10 mmol) en 40 ml de MeOH absoluto, se adicionan 1,312 ml de 3-etoximetacroleína (11 mmol) y 2,042 ml de solución de metilato de sodio (al 30 %) (11 mmol), en cuyo caso se genera una solución transparente. La mezcla de reacción se revuelve por una noche a 50 °C. Para procesar la mezcla de reacción se concentra hasta el residuo, se trituran en la, se filtra por succión y se seca durante una noche al vacío.

Rendimiento: 1,65 g de éster metílico del ácido 3-(5-metil-pirimidin-2-il)-benzoico (7,16 mmol (72 %) como polvo color beige;

HPLC (A) tiempo de retención = 3,01 min;

LC-MS: 2,066 min / $M+H^+$: 229,2 g/mol.

d) En un matraz de tres bocas de 50 ml, se suspenden en una atmósfera de N_2 271 mg de $LiAlH_4$ (7,16 mmol) en 7 ml de THF absoluto y luego se adicionan gota a gota lentamente 1,65 g de éster metílico del ácido 3-(5-metil-pirimidin-2-il)-benzoico (7,16 mmol) disuelto en 7 ml de THF. La mezcla de reacción se revolvió durante cinco días a temperatura ambiente. Se adicionaron otros 271 mg de $LiAlH_4$ (7,16 mmol) y continuó revolviéndose por 4 h a temperatura ambiente. Para procesar se neutraliza el $LiAlH_4$ excesivo adicionando cuotas gota 4 ml de una mezcla de THF/agua (1:1), se filtra la mezcla de reacción y se hierve el residuo 2 x en THF/EtOAc y nuevamente se filtra por succión. Los filtrados unidos se concentran hasta el residuo, se extraen en CH_2Cl_2 , se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran nuevamente hasta el residuo. La purificación se realiza por cromatografía.

Rendimiento: 587 mg de [3-(5-metil-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol (2,93 mmol) = 40 % en forma de polvo blanco;

HPLC (A) tiempo de retención = 2,23 min;

LC-MS: 1,467 min / $M+H^+$: 201,2 g/mol.

e) En un aparato purgado con N_2 se suspenden bajo protección de $CaCl_2$ 210 mg de 5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona [preparación tal como se describe, por ejemplo, en WO 2007/057092 o WO 2007/057093] (0,75 mmol) en 5 ml de THF, se adicionan 180 mg de [3-(5-Metil-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol (0,9 mmol) y 238 mg de trifenilfosfina (0,9 mmol), luego se revuelve por 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación, enfriando con hielo/ H_2O y revolviendo, se adicionaron gota a gota 186 ml de diisopropilazodicarboxilato (0,9 mmol). La solución de reacción se revuelve por dos horas a temperatura ambiente. Se procesa de manera usual. La purificación del residuo se realiza por cromatografía (gradiente 30 min lineal DCM + 0 - 1 % de MeOH / 20 ml / min). Las fracciones unidas que contienen el producto se extraen hasta producir el residuo y se cristalizan en metanol/éter dietílico.

Rendimiento: 93,5 mg de 3-[3-(5-metil-pirimidin-2-il)-bencil]-5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona ("A1") (0,245 mmol) = 33 %;

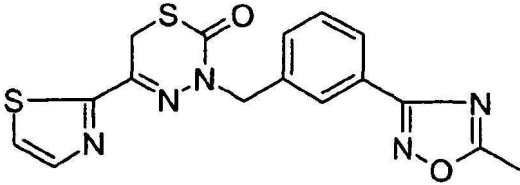
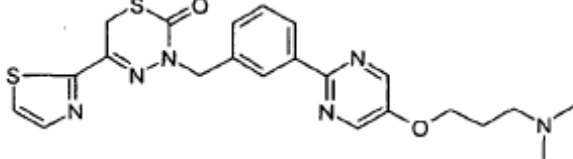
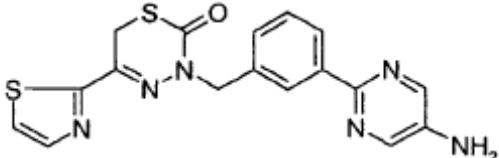
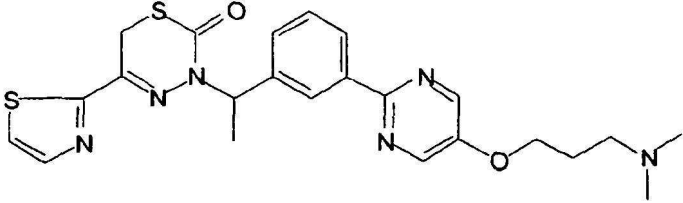
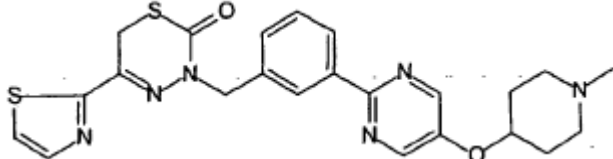
HPLC (B) tiempo de retención = 4,77 min;

LC-MS: 2,276 min / $M+H^+$: 382,0 g/mol;

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm] 8,754 (S, 2H), 8,407 (S, 1 H), 8,291 (M, 1 H), 7,984 (M, 1 H), 7,912 (M, 1 H), 7,494 (M, 2H), 5,123 (S, 2H), 4,502 (S, 2H), 2,313 (S, 3H).

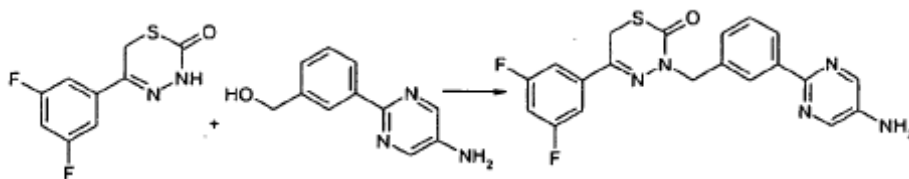
De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A2"	N, N-Di metil-N'-{2-[3-(2-oxo-5-tiazol-2-il-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il}-formamidina

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8,497 (S, 2H), 8,355 (S, 1H), 8,237 (D, 1H), 8,016 (S, 1H), 7,992 (D, 1H), 7,922 (D, 1H), 7,443 (M, 2H), 5,114 (S, 2H), 4,504 (S, 2H), 3,073 (S, 3H), 2,986 (S, 3H).	
"A3"	3-[3-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona 
"A7"	3-[3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil]-5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona 
"A10"	3-[3-(5-Amino-pirimidin-2-il)-bencil]-5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona, Pf. 176-178°, 
"A11"	
"A12"	

Ejemplo 2

La preparación de 3-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-5-(3,5-difluorfenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona ("A4") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



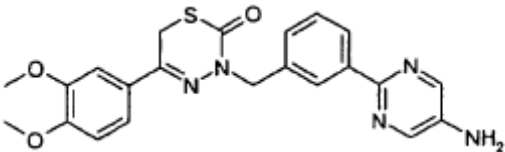
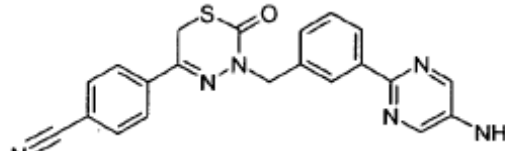
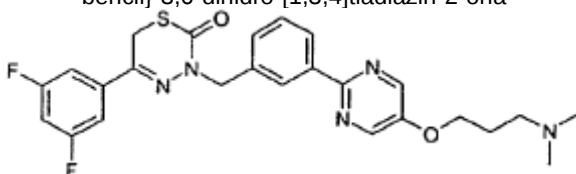
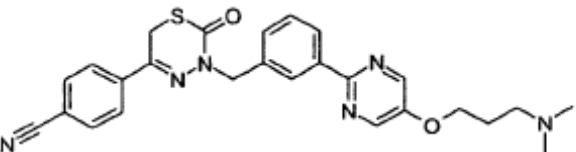
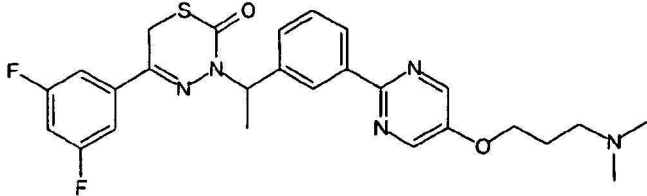
5

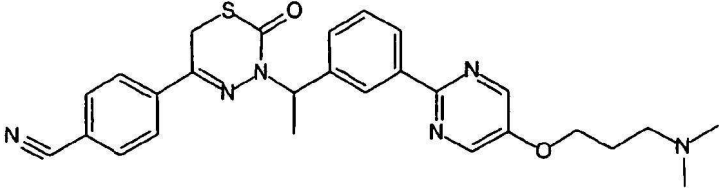
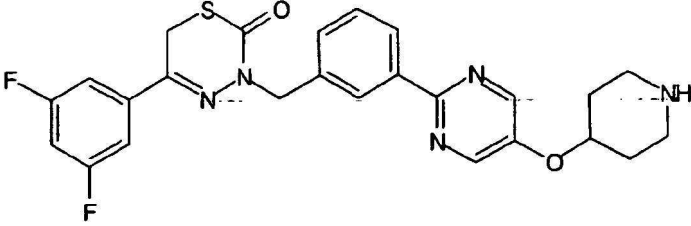
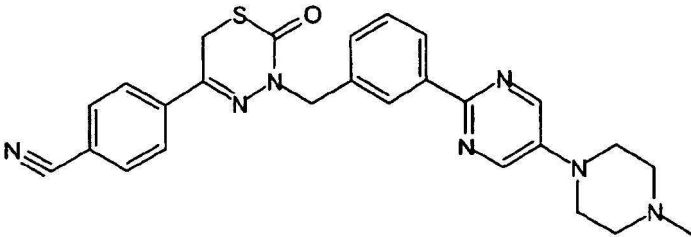
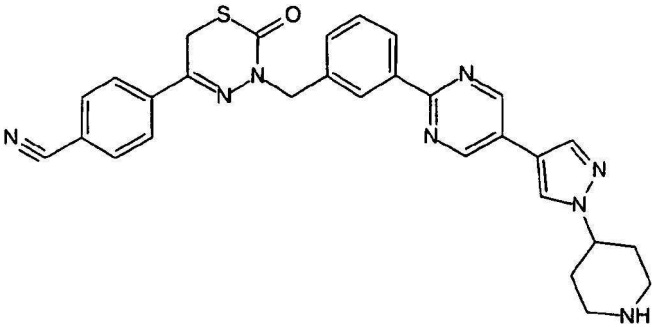
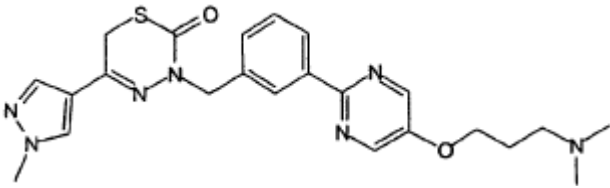
En un aparato purgado con N₂ se suspenden, en una atmósfera de N₂, 205 mg de 5-(3,5-difluor-fenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona (0,9 mmol) en 5 ml de THF, 199 mg de [3-(5-amino-pirimidin-2-il)-fenil]-metanol (0,99 mmol) y 263 mg de trifenilfosfina (1,05 mmol). La mezcla de reacción se revuelve por 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, enfriando con hielo/ H₂O y revolviendo, se adicionan 231 mg de di-ter.-butilazo-dicarboxilato (1,05

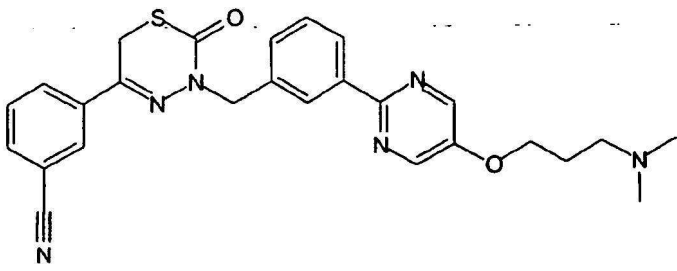
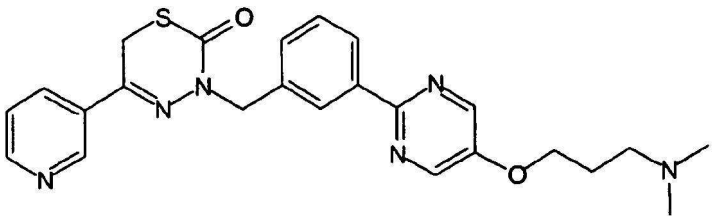
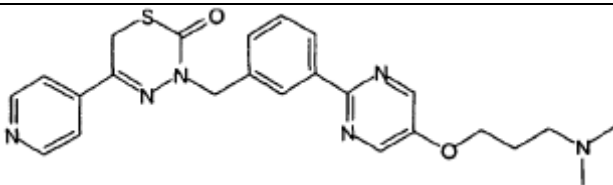
mmol) y sigue revolviéndose por 12 h a temperatura ambiente. Se procesa de manera usual. La purificación se efectúa por cromatografía (FlashMasterII DCM/MeOH 0-5 % en 20 min). Las fracciones de producto se combinan, se hacen rotar en un residuo y se cristalizan en éter dietílico.

5 Rendimiento: 180,9 mg = 49 % = 0,44 mmol de 3-[3-(5-amino-pirimidin-2-il)-bencil]-5-(3,5-difluoro-fenil)-3,6-dihidro[1,3,4]tiadiazin-2-ona ("A4").

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	P.f. [°C]
"A5"	3-[3-(5-Amino-pirimidin-2-il)-bencil]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona 	171-172
"A6"	4-{3-[3-(5-Amino-pirimidin-2-il)-bencil]-2-oxo-3,6-dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazin-5-il}-benzonitrilo 	226-228
¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8,280 (S, 1H), 8,223 (S, 2H), 8,119 (D, 1H), 8,009 (D, 2H), 7,951 (D, 2H), 7,384 (M, 2H), 5,700 (S, 2H), 5,114 (S, 2H), 4,383 (S, 2H)		
"A8"	5-(3,5-Difluoro-fenil)-3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona 	91-92
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8,631 (S, 2H), 8,398 (S, 1 H), 8,224 (M, 1H), 7,563 (AB, 2H), 7,468 (M, 2H), 7,400 (M, 1H), 5,127 (S, 2H), 4,341 (S, 2H), 4,217 (T, 2H), 2,385 (T, 2H), 2,161 (S, 6H), 1,901 (Q, 2H)		
"A9"	4-(3-{3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2-oxo-3,6-dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazin-5-il)-benzonitrilo 	108-109
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8,658 (S, 2H), 8,385 (S, 1 H), 8,227 (M, 1H), 7,994 (M, 4H), 7,475 (M, 2H), 5,146 (S, 2H), 4,394 (S, 2H), 4,230 (T, 2H), 2,394 (T, 2H), 2,168 (S, 6H), 1,909 (Q, 2H)		
"A13"		

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	P.f. [°C]
"A14"		
"A15"		
"A16"		
"A17"		
"A18"		

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	P.f. [°C]
"A19"		
"A20"		
"A21"		

Datos farmacológicos

Inhibición de Met-quinasa (ensayo de enzima)

5

Tabla 1

Compuesto No.	IC ₅₀
"A1"	A
"A2"	A
"A3"	B
"A4"	A
"A5"	A
"A6"	A
"A7"	A
"A8"	A
"A9"	A
"A10"	A

IC₅₀: 10 nM - 1 mM=A

1 μM - 10 mM=B

> 10 μM = C

10 Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidro-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para

inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

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

Ejemplo C: Solución

10 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

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

Ejemplo E: Tabletas

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

Ejemplo F: Grageas

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

Ejemplo G: Cápsulas

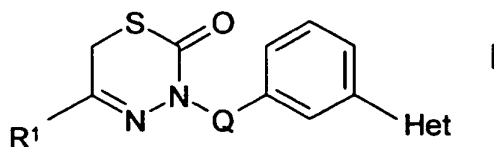
20 Se ponen 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



donde

5 R¹ significa Ar¹ o Het¹,

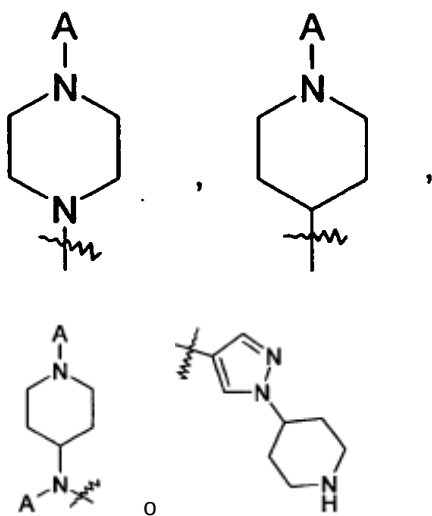
Het significa un heterociclo monocíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por B,

Ar¹ significa fenilo, naftilo o bifenilo sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por Hal, A, OH, OA, CN, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', SOA, SO₂A, OCH₂O y/o OCH₂CH₂O,

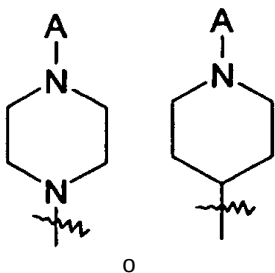
10 Het¹ significa un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, OA, CN, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', SOA, SO₂A, OCH₂O y/o OCH₂CH₂O,

Q está ausente o significa alquileo con 1-4 átomos de C,

15 B significa OA, A, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', SOA, SO₂A, O(CH₂)ₙR², CONA(CH₂)ₙR², CONH(CH₂)ₙR², Hal, CN, NA(CH₂)ₙR², NH(CH₂)ₙR², N=CH-N(CH₃)₂,



R² significa H, OH, OA, NH₂, NHA, NAA',



A, A' significan respectivamente, independientes entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, Cl y/o Br, alquilo cíclico con 3-7 átomos de C o cicloalquilalquileo con 4 a 10 átomos de C,

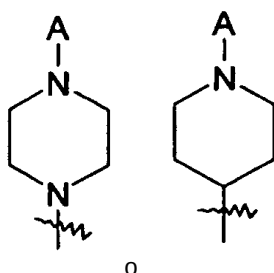
Hal significa F, Cl, Br o I,

5 n significa 0, 1, 2 o 3,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, donde

R² significa NH₂, NHA, NAA',



10

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

Ar¹ significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, OH, OA y/o CN,

15 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono-, di- o trisustituido por B,

20 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

25 Het significa 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4- piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por B,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

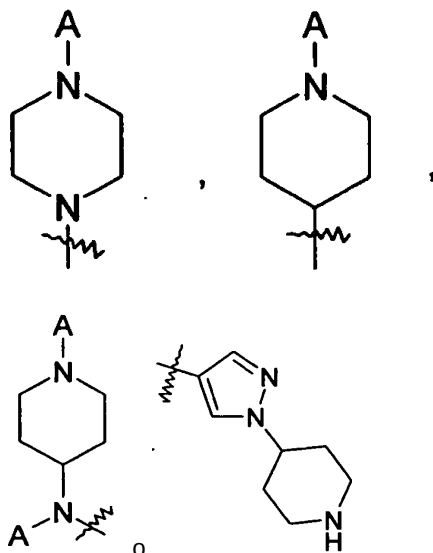
30 6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, donde

35 Het¹ significa 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, OA, CN, CONH₂, CONHA, CONAA', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', NH₂, NHA, NAA', SOA, SO₂A, OCH₂O y/o OCH₂CH₂O,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

B significa A, NH_2 , NHA, NAA', $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^2$, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,



así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

10 A, A' significan respectivamente independientes entre sí alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados F y/o Cl,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

15 R^1 significa Ar^1 o Het^1 ,

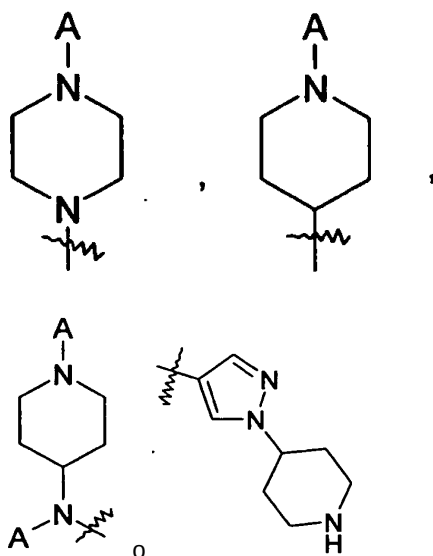
Het significa 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por B,

Ar^1 significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituidos por Hal, OH, OA y/o CN,

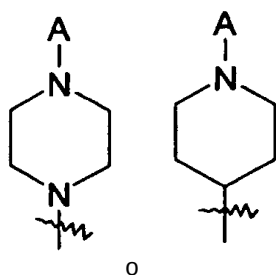
Het¹ significa 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo, el cual puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por Hal, A, OH, OA, CN, CONH_2 , CONHA, CONAA', SO_2NH_2 , SO_2NHA , $\text{SO}_2\text{NAA}'$, NH_2 , NHA, NAA', SOA, SO_2A , OCH_2O y/o $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$,

Q está ausente o significa alquileo con 1-4 átomos de C,

B significa A, NH_2 , NHA, NAA', $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^2$, $\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,



R² significa NH₂, NHA, NAA',



- 5 A, A' significan respectivamente, independientes entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1-8 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1, 2 o 3,

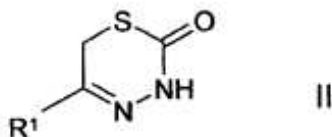
- 10 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

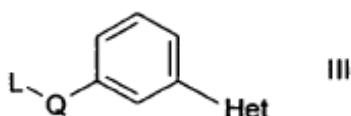
No.	Nombre y/o estructura
"A1"	3-[3-(5-Metil-pirimidin-2-il)-bencil]-5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona
"A2"	N,N-Dimetil-N'-(2-[3-(2-oxo-5-tiazol-2-il-6H-[1,3,4]tiadiazin-3-ilmetil)-fenil]-pirimidin-5-il)-formamidina
"A3"	3-[3-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona
"A4"	3-[3-(5-Amino-pirimidin-2-il)-bencil]-5-(3,5-difluor-fenil)-3,6-dihidro [1,3,4]tiadiazin-2-ona
"A5"	3-[3-(5-Amino-pirimidin-2-il)-bencil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona
"A6"	4-{3-[3-(5-Amino-pirimidin-2-il)-bencil]-2-oxo-3,6-dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazin-5-il)-benzonitrilo
"A7"	3-{3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona
"A8"	5-(3,5-Difluor-fenil)-3-{3-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-3,6-dihidro-[1,3,4] tiadiazin-2-ona
"A9"	4-(3-{3-[5-(3-Dimetilamino-propoxi)-pirimidin-2-il]-bencil}-2-oxo-3,6-dihidro-2H-[1,3,4]tiadiazin-5-il)-benzonitrilo
"A10"	3-[3-(5-Amino-pirimidin-2-il)-bencil]-5-tiazol-2-il-3,6-dihidro-[1,3,4]tiadiazin-2-ona

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

11. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-10 así como se sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros con utilidad farmacéutica, **caracterizado porque** se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



- 5 donde R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1,
con un compuesto de la fórmula III



donde Q y Het tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

L significa Cl, Br, I o un grupo OH libre o convertido funcionalmente capaz de reaccionar,

10 y/o

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

12. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1-10 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

- 15 **13.** Uso de compuestos según la reivindicación 1-10 así como de así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades; la enfermedad a tratar es un tumor sólido o la enfermedad a tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario.

- 20 **14.** Uso según la reivindicación 13, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, de esófago, de cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o del pulmón.

- 25 **15.** Uso según la reivindicación 13, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.

16. Uso según la reivindicación 13, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo del carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

- 30 **17.** Uso según la reivindicación 13, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

18. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

19. Kit que se compone de envases separados de

- 35 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros con utilidad en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

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