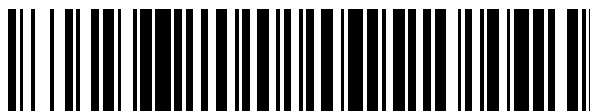


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 120**

51 Int. Cl.:

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2007 E 07786018 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2049531**

54 Título: **Derivados de 2-(heterocicliibencil)-piridazinona**

30 Prioridad:

10.08.2006 DE 102006037478

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

17.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 525 120 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 2-(heterociclibencil)-piridazinona

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Es objeto de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para preparar medicamentos.

10 La presente invención hace referencia a compuestos y a la utilización de compuestos en los cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, en particular de las tirosina quinasas y/o de las serina treonina quinasas desempeñan un papel fundamental, así como también a composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos, y a la utilización de los compuestos para tratar enfermedades asociadas a la quinasa.

La presente invención hace referencia en particular a compuestos y a la utilización de compuestos en los cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasa met desempeñan un papel fundamental.

15 Uno de los mecanismos principales a través de los cuales se produce la regulación de las células consiste en la transducción de las señales extracelulares mediante la membrana, las cuales a su vez modulan vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteína constituye un proceso mediante el cual las señales intracelulares se propagan de molécula a molécula, lo que finalmente da como resultado una respuesta de la célula. Estas cascadas de transducción de señal están reguladas en alto grado y con frecuencia se superponen, como sucede en el caso de la presencia de proteinquinasas, así como también de fosfatasas. La fosforilación de proteínas se produce predominantemente en los radicales de serina, treonina o tirosina y, debido a ello, las proteinquinasas han sido clasificadas de acuerdo con su especificidad en cuanto a la clase de fosforilación, es decir, de serina/treonina quinasas y tirosina quinasas. Puesto que la fosforilación consiste en un proceso de esta clase muy extendido en las células y los fenotipos de las células son influenciados en su mayor parte por la actividad de estas vías, actualmente se supone que una cantidad de estados de enfermedades y/o enfermedades pueden atribuirse a una actividad diferente o a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasa. Por esta razón se le prestó gran atención a la caracterización de esta proteína y a los compuestos capaces de modular su actividad (véase el artículo general: Weinstein-Oppenheimer y otros, *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

30 El papel del receptor tirosina quinasa met en la oncogénesis humana, así como la posibilidad de inhibición de la activación de la met dependiente del HGF (hepatocyte growth factor) son descritos por S. Berthou y otros en *Oncogene*, vol. 23, N° 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para combatir el cáncer. Otro inhibidor de quinasa met para la terapia oncológica es descrito por J.G. Christensen y otros en *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. Otro inhibidor de tirosina quinasa adecuado para combatir el cáncer es descrito por H. Hov y otros en *Clinical Cancer Research* vol. 10, 6686-6694 (2004). El compuesto PHA-665752, un derivado del indol, actúa contra el receptor HGF c-met. En dicho documento se informa además que el HGF y met contribuyen de forma considerable en el proceso maligno de diferentes formas de cáncer, por ejemplo en el caso del mieloma múltiple.

La síntesis de compuestos pequeños que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de tirosina quinasas y/o de serina/treonina-quinasas, en particular de la quinasa met, se considera por tanto deseable, constituyendo un objetivo de la presente invención.

40 Se ha comprobado que los compuestos acordes a la invención y sus sales, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas.

45 En particular, la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la quinasa met, a composiciones que contienen esos compuestos, así como a un procedimiento para su utilización para tratar enfermedades y afecciones asociadas a la quinasa met, como angiogénesis, cáncer, surgimiento, crecimiento y propagación de tumores, arterioesclerosis, enfermedades oculares como degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, enfermedad neurodegenerativa, psoriasis, restenosis, para la curación de heridas, en caso de rechazo a un trasplante, para tratar enfermedades metabólicas del sistema inmune, también para enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades vasculares, también para inestabilidad, permeabilidad y similares en mamíferos.

Los tumores sólidos, en particular los tumores de crecimiento rápido, pueden tratarse con inhibidores de quinasa met. Entre estos tumores sólidos figuran la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema

linfático, de estómago, de laringe, pulmonar, como por ejemplo, entre éstos, el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar microcelular.

La presente invención se orienta a un procedimiento para regular, modular o inhibir la met-quinasa para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas a la actividad no regulada o alterada de la quinasa met. En particular, los compuestos de la fórmula I pueden emplearse también para el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Asimismo, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias existentes, y/o pueden utilizarse para restablecer la efectividad de ciertas quimioterapias y radioterapias oncológicas existentes.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para aislar e investigar la actividad o la expresión de la quinasa met. A su vez, dichos compuestos son apropiados en particular para la utilización en procedimientos diagnósticos para enfermedades asociadas a la actividad no regulada o alterada de la quinasa met.

Es posible demostrar que los compuestos acordes a la invención, en un modelo de tumor de xenotrasplante, presentan un efecto antiproliferativo in vivo. Los compuestos acordes a la invención se administran a un paciente que presenta una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir una inflamación que se encuentra acompañada de una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos. Los presentes compuestos pueden utilizarse con fines profiláticos o terapéuticos. El concepto "tratar o tratamiento", dentro de este contexto, hace referencia tanto a la prevención de enfermedades, como también al tratamiento de afecciones preexistentes. A través de la administración de los compuestos acordes a la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente se logra impedir la proliferación, por ejemplo para impedir el crecimiento de tumores, impedir el crecimiento de la metástasis, para reducir la restenosis que acompaña una cirugía cardiovascular, etc. De forma alternativa, los compuestos se utilizan para tratar enfermedades permanentes a través de la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede determinarse in vitro mediante pruebas. Por lo general, un cultivo de la célula es combinado con un compuesto acorde a la invención en distintas concentraciones por un tiempo suficiente como para permitir que los agentes activos puedan inducir la muerte celular o inhibir la migración; este tiempo, generalmente, puede ser de entre una hora y una semana. Para las pruebas in vitro pueden utilizarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Se determina entonces la cantidad de células viables que permanecen aún después del tratamiento.

La dosis varía en función del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Por lo general, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población de células en el tejido-diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento, habitualmente, se continúa hasta que se logra una reducción considerable, por ejemplo de por lo menos el 50%, de la disminución de la carga de la célula y puede continuarse hasta que esencialmente se compruebe la ausencia de las células no deseadas en el cuerpo.

Para identificar una vía de transmisión de señalización y para comprobar las interacciones entre diferentes vías de transmisión de señalización fueron desarrollados modelos o sistemas de modelos adecuados por diferentes científicos, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja y otros, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White y otros, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar diferentes grados en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos de interacción para modular las señales (por ejemplo Stephens y otros, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse también como reactivos para probar vías de transmisión de señales en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de la quinasa es una técnica bien conocida por el experto. En publicaciones científicas se describen sistemas genéricos de prueba para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo en Alessi y otros, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de mielina (por ejemplo en Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para identificar los inhibidores de quinasa se dispone de diferentes sistemas de ensayos. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y otros, J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo con FlashPlate la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato se mide con γ -ATP. Al presentarse un compuesto inhibitorio no se detecta ninguna señal radiactiva o una señal reducida. Además, las tecnologías de

5 transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET / Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) y polarización por fluorescencia (FP) son de utilidad como métodos de ensayo (Sills y otros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-AC sólo une el sustrato fosforilado. Esa unión se detecta a través de quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross y otros, Biochem. J.).

10 Existen muchas enfermedades acompañadas de una des-regulación de la proliferación celular y de muerte celular (apoptosis) Las siguientes afecciones son consideradas como afecciones de interés dentro de este contexto, pero no deben considerarse de forma restrictiva. Los compuestos acordes a la invención son de utilidad en el tratamiento de una serie de afecciones diferentes, en las cuales se presenta una proliferación y/o migración de células musculares lisas y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, que resultan en un riego sanguíneo limitado de este vaso, por ejemplo en el caso de lesiones oclusivas neointimales. Como enfermedades vasculares oclusivas en caso de trasplantes, consideradas de interés dentro de este contexto, pueden mencionarse la arterioesclerosis, enfermedad vascular coronaria después de un trasplante, estenosis de la vena después de un trasplante, restenosis
15 peri anastomótica en caso de prótesis, restenosis después de angioplastia o colocación de stent y similares.

ESTADO DEL ARTE

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

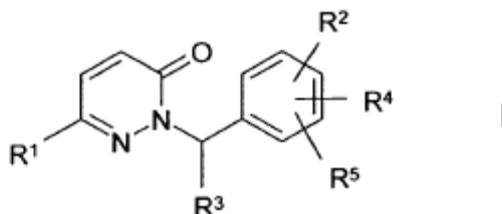
Por las solicitudes EP 1 043 317 A1 y EP 1 061 077 A1 se conocen otras piridazinas para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune, así como de enfermedades isquémicas e inflamatorias.

20 En las solicitudes EP 0 738 716 A2 y EP 0 711 759 B1 se describen otras dihidropiridazinonas y piridazinonas como fungicidas e insecticidas. En la solicitud US 4,397,854 se describen otras piridazinonas como agentes cardiotónicos.

En la solicitud JP 57-95964 se revelan otras piridazinonas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



25 en donde

R¹ representa Ar o Het,

R² representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático de cinco miembros con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, Het¹, -(C(R³)₂)_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, S[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, NHCON(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CON(R³)₂, ONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nHet¹, COHet¹, COA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

30

R³ representa H o A,

35 R⁴, R⁵, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, Hal, A, OR³, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂ ó S(O)_mA,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,

en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl y/o Br,

y/o en donde uno o dos grupos CH₂ pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂ y/o por grupos CH=C H, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

5 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, o tri- sustituido por Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹ y/o COA,

10 Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear, binuclear o trinuclear con 1 a 4 átomos de N, O o S no sustituido o mono- di- o tri- sustituido por Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het¹ representa un heterociclo saturado o aromático mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di-sustituido por A, OA, OH, Hal, (CH₂)_nN(R³)₂, (CH₂)_nOR³, (CH₂)_nHet² y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het² representa pirrolidino, piperidino o morfolino,

15 Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2, 3 ó 4,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

20 Son objeto de la presente invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como hidratos y solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

25 Como derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente se entienden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención, así como también los así llamados compuestos profármacos.

Como derivados profármacos se entienden compuestos modificados de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos que en el organismo se descomponen rápidamente en los compuestos activos según la invención.

30 Entre éstos figuran también derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

35 Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

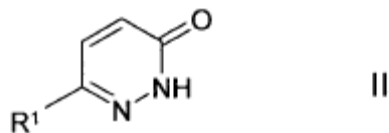
40 La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

Es además objeto de la invención la utilización de mezclas de los compuestos de la fórmula I, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De forma especialmente preferente 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 preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-6, así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

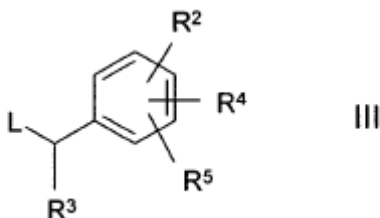
a) un compuesto de la fórmula II



5

en donde R¹ representa lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde R², R³, R⁴ y R⁵ representan lo indicado en la reivindicación 1 y

10 L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable,

o

b) un radical R² se convierte en otro radical R²,

i) acilando o alquilando un grupo amino,

ii) ciclizando un derivado de oxi-amidina para formar un derivado de oxadiazol,

15 iii) ciclizando un derivado de amida para formar un derivado de oxazol,

iv) haciendo reaccionar un derivado de éster de alquilo con un derivado de N-hidroxiamidina,

v) ciclizando un derivado de N-(aminotiocarbonil)-hidrazida para formar un derivado de oxadiazol,

vi) alquilando un grupo SH,

vii) haciendo reaccionar un grupo ciano con un derivado de azida para formar un derivado de tetrazol

20 o

c) liberándolo de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

25 En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

- 5 A representa un alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A, de forma preferente, representa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc., también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo- 1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluorometilo.
- A, de forma especialmente preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo.
- 10 Alquilo cíclico (cicloalquilo), de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
- Ar representa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p- acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)- fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p- metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-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)ethoxi]-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-propoxicarbonilamino)- fenilo, de forma aún más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitro-fenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino- 6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetil-aminofenilo, 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-iodofenilo, 3,6- dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenil, 3-bromo-6-metoxipfenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3- cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.
- 25 En otra forma de ejecución Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, CN y/o por S(O)_mA.
- 30 Het, más allá de otras sustituciones, representa por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalinilo 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il o dibenzofuranilo.
- 40 Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.
- Más allá de otras sustituciones, Het y Het² pueden representar también por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolano-4-il, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxano-2-, -4- ó -5-il, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de forma aún más preferente, 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano-5- ó 6-il, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina-6- ó -7-il, de forma aún más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo- 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol ó 2-oxo-2,3-dihidro- benzimidazolilo.
- 55 En otra forma de ejecución, de modo preferente, Het representa un heterociclo aromático mononuclear o binuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal.

De manera especialmente preferente Het representa tiazolilo, piridilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o benzo[1,3]dioxolilo,

5 Het¹ representa preferentemente un heterociclo saturado o aromático mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di- sustituido por A. De manera especialmente preferente Het¹ representa piperidin-1-il, pirrolidin-1-il, morfolin-4-il, piperazin-1-il, 1,3-oxazolidin-3-il, imidazolidinil, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, [1,4]diazepanilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden ser mono- o di-sustituídos por (CH₂)_nHet², (CH₂)_nN(R³)₂ y/o (CH₂)_nOR³.

De manera preferente R¹ representa 4-fluorfenilo, 3,5-difluorfenilo, 3,4-difluorfenilo, 3,4,5-trifluorfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3- cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilsulfonilfenilo, piridilo, benzo[1,3]dioxolilo o benzo[1,2,5]tiadiazolilo.

10 Preferentemente R² representa un heterociclo insaturado o aromático de cinco miembros con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, que puede ser no sustituido o mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo).

15 En este caso, heterociclo insaturado o aromático de cinco miembros con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S significa por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, dihidro-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, dihidrotiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, de forma aún más preferente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-il, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3- oxadiazol-4- o -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- o-5-il, 1,3,4-tiadiazol-2-o-5-il, 1,2,4-tiadiazol-3-o-5-il, 1,2,3- tiadiazol-4- o -5-il.

20 De forma preferente, R₂ representa además un heterociclo saturado de cinco miembros con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, que puede ser no sustituido o mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo).

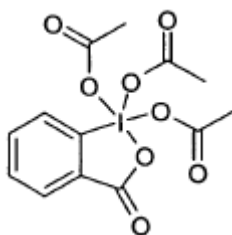
25 De forma especialmente preferente R² representa un heterociclo seleccionado del grupo [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, oxazolilo, dihidrooxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, dihidrotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, el cual puede ser mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo).

R³ representa H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc. butilo.

R⁴ y R⁵ representan preferentemente H.

Hal, de forma preferente, representa F, Cl o Br, pero también I, de forma especialmente preferente F o Cl.

30 El periodinano de Dess-Martin es un oxidante comercial que presenta la siguiente estructura:



Para la invención en su totalidad aplica que todos los radicales que se presentan repetidas veces pueden ser iguales o distintos, es decir que son independientes unos de otros.

35 Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

40 A este respecto, son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados posee la representación preferente, indicada anteriormente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados a través de las siguientes subfórmulas la a Im correspondientes a la fórmula I, en donde los radicales que no se encuentran indicados en detalle poseen el significado indicado en la fórmula I,

en donde, sin embargo,

en la

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,

en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o Cl,

5 en lb

Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, CN y/o por S(O)_mA,

en lc

Het representa un heterociclo aromático mononuclear o binuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal,

10 en ld

Het representa tiazolilo, piridilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o benzo[1,3]dioxolilo,

en le

15 R² representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático de cinco miembros con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, que puede ser no sustituido o mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

en lf

20 R² representa un heterociclo seleccionado del grupo [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, oxazolilo, dihidrooxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, dihidrotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, el cual puede ser mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

en lg

R⁴, R⁵ representan H;

25 en lh

R³ representa H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc. butilo

en li

R¹ representa 4-fluorfenilo, 3,5-difluorfenilo, 3,4-difluorfenilo, 3,4,5-trifluorfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilsulfonilfenilo, piridilo, benzo[1,3]dioxolilo o benzo[1,2,5]tiadiazolilo,

30 en lj

Het¹ representa un heterociclo saturado o aromático mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di-sustituido por A, N(R³)₂ y/o (CH₂)_nOR³,

en lk

35 Het¹ representa piperidin-1-il, pirrolidin-1-il, morfolin-4-il, piperazin-1-il, 1,3-oxazolidin-3-il, imidazolidinil, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, [1,4]diazepanilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden ser mono- o di-sustituidos por (CH₂)_nHet², (CH₂)_nN(R³)₂ y/o (CH₂)_nOR³,

en ll

- R¹ representa Ar o Het,
- R² representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático de cinco miembros con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, que puede ser no sustituido o mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- 5 R³ representa H o A,
- R⁴, R⁵ representan H,
- A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,
en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o Cl,
- 10 Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, CN y/o por S(O)_mA,
- Het representa un heterociclo aromático mononuclear o binuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal,
- Het¹ representa un heterociclo saturado o aromático mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di-sustituido por A, (CH₂)_nHet², (CH₂)_nN(R³)₂ y/o (CH₂)_nOR³,
- 15 Het² representa pirrolidino, piperidino o morfolino,
- Hal representa F, Cl, Br o I,
- m representa 0, 1 ó 2,
- n representa 1, 2, 3 ó 4,
- en Im
- 20 R¹ representa Ar o Het,
- R² representa un heterociclo seleccionado del grupo [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, oxazolilo, dihidrooxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, dihidrotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolidinilo, el cual puede ser mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- 25 R³ representa H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc. butilo,
- R⁴, R⁵ representan H,
- A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,
en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o Cl,
- 30 Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, CN y/o por S(O)_mA,
- Het representa tiazolilo, piridilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o benzo[1,3]dioxolilo,
- Het¹ representa piperidin-1-il, pirrolidin-1-il, morfolin-4-il, piperazin-1-il, 1,3-oxazolidin-3-il, imidazolidinil, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, [1,4]diazepanilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden ser mono- o di-sustituidos por (CH₂)_nHet², (CH₂)_nN(R³)₂ y/o (CH₂)_nOR³,
- 35 Het² representa pirrolidino, piperidino o morfolino,
- Hal representa F, Cl, Br o I,
- m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

5 Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ej. en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las reacciones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

10 Los compuestos iniciales de las fórmulas II y III son por lo general conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

Las piridazinonas de la fórmula II utilizadas, sino pueden adquirirse comercialmente, se producen por lo general según W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

15 En los compuestos de la fórmula III, de manera preferente, L representa Cl, Br, I o un grupo OH- libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable, como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o aril-sulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p- toilsulfoniloxi).

20 Por lo general, la reacción tiene lugar en presencia de un medio fijador de ácido, de forma preferente en presencia de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina.

También puede ser conveniente agregar un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

25 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90° y en especial entre unos 0° y unos 70°.

30 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroforno o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil éter o monoetil éter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida, 1-metil-pirrolidinona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobeneno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Se consideran especialmente preferentes el acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

35 También es posible transformar un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I convirtiendo un radical R² en otro radical R².

Por ejemplo, es posible alquilar grupos aminos libres de forma convencional con un cloruro o un anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, de forma adecuada en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60° y +30°.

40 Además, un derivado de oxi-amidina puede ser ciclizado para formar un derivado de oxadiazol, preferentemenre en THF con el eractivo de Burgess a temperaturas de entre 60° y 80°.

Un derivado de amida puede ser ciclizado también para formar un derivado de oxazol, preferentemente con AuCl₃ en THF.

45 Además, un derivado de éster de alquilo puede hacerse reaccionar con un derivado de N-hidroxiamidina para formar un derivado de oxadiazol, donde preferentemente se utiliza DMF como disolvente.

También un derivado de N-(aminotiocarbonil)-hidrazida puede ser ciclizado para formar un derivado de oxadiazol, preferentemente con Hg(OAc)₂ en metanol. Además, un grupo SH puede ser alquilado, convenientemente en un

disolvente inerte como diclorometano, DMF o THF y/o en presencia de una base como carbonato de cesio, trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y +30°.

También un grupo ciano puede hacerse reaccionar con un derivado de azida para formar un derivado de tetrazol, donde la reacción, preferentemente, se realiza con NH₄Cl, LiCl en DMF a 80° - 120°.

- 5 Es posible además convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I convirtiendo un radical R² en otro radical R², por ejemplo reduciendo grupos nitro a grupos amino (por ejemplo a través de hidrogenación en níquel Raney o carbono Pd en un disolvente inerte como metanol o etanol).

Los compuestos de la fórmula I, además, pueden obtenerse al ser liberados de uno de sus derivados funcionales a través de solvólisis, en particular hidrólisis, o a través de hidrogenólisis.

- 10 Las sustancias iniciales consideradas como preferentes para la solvólisis o la hidrogenólisis son aquellas que contienen grupos amino y/o hidroxil protegidos correspondientes en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxil libres, preferentemente aquellas que en lugar de un átomo de H que se encuentra unido a un átomo de N portan un grupo protector de amino, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo NH₂ contienen un grupo NHR' (en donde R' representa un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ).

- 15 Asimismo, se consideran como sustancias iniciales preferentes aquellas que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxil portan un grupo de protección hidroxil, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo hidroxifenil contienen un grupo fenil R''O- (en donde R'' representa un grupo protector de hidroxil).

- 20 En la molécula de la sustancia inicial pueden encontrarse presentes también varios grupos amino y/o hidroxil protegidos - iguales o diferentes. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, en muchos casos, pueden ser disociados de forma selectiva.

- 25 El término "grupo protector de amino" por lo general es conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son críticos; no obstante se consideran preferentes aquellos con 1-20, en especial con 1-8 átomos de carbono. El término "grupo protector de acilo", dentro del contexto del presente procedimiento, debe entenderse en el sentido más amplio. Dicha expresión comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en particular grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y, ante todo, aralcoxycarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo de esta clase alcanóilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aróilo, como benzoilo o toluilo; arilóxicarbonilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo, BOC, 2-yodoetóxicarbonilo; aralquiloóxicarbonilo, como CBZ ("carbóbenzoxi"), 4-metóxibencilóxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, como Mtr, Pbf o Pmc. Los grupos protectores de amino considerados como preferentes son BOC y Mtr, además de CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

- 30 El término "grupo protector de hidroxil" por lo general es igualmente conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxil frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos arriba mencionados arilo, aralquilo o acilo, así como también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxil no son críticos puesto que son separados nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseadas; se consideran preferentes los grupos con 1-20, en especial con 1-10 átomos de carbono.

- 35 Son ejemplos de grupos protectores de hidroxil, entre otros, terc.-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenolsulfonilo, terc.-butilo y acetilo, donde bencilo y terc.-butilo se consideran especialmente preferentes. Los grupos COOH en ácido asparagínico y ácido glutámico son protegidos preferentemente en forma de su terc.-butil éster (por ejemplo Asp(OBut)).

- 40 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como bencilo o ácido p-toluensulfónico. Es posible que se encuentre presente un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol,

así como agua. Se consideran además las mezclas de los disolventes arriba mencionados. Preferentemente el TFA se utiliza de modo que exceda la cantidad necesaria para la reacción sin agregar otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y 70 % en peso de ácido perclórico en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación, de manera conveniente, se ubican entre 0 y unos 50°, preferentemente se trabaja a una temperatura de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr, preferentemente, pueden ser disociados por ejemplo con TFA en diclorometano o con unos 3 a 5n HCl en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC- con una solución del 5 al 50% en peso de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°. El grupo tritilo se utiliza para la protección de los aminoácidos histidina, aspargina, glutamina y cisteína. Según el producto final deseado, la disociación se efectúa con TFA /10% tiofenol, donde el grupo tritilo es disociado de todos los aminoácidos mencionados; al utilizar TFA / anisol o TFA / tioanisol se disocia sólo el grupo tritilo de His, Asn y Gln, mientras que la cadena lateral Cys permanece. El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo)- se utiliza para la protección de Arg. La disociación tiene lugar por ejemplo con TFA en diclorometano.

Los grupos protectores que pueden separarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ o bencilo), pueden disociarse por ejemplo a través del tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente en un portador como carbón). Como disolventes son adecuados los arriba mencionados, en particular por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa por lo general a temperaturas de entre 0 y 100° y a una presión de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra por ejemplo de forma adecuada en 5 a 10 % en peso de Pd/C en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, las sales de adición ácida pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina,

lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

5 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C₁-C₄) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; Di(C₁-C₄) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C₁₀-C₁₈)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C₁-C₄)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de este tipo pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como
10 solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tfluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocioruro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

15 Se consideran como especialmente preferentes el hidrocioruro, dihidrocioruro, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición ácida de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre es puesta en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base
20 libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

25 Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etildiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

30 Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre es puesta en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado al poner en contacto la forma de la sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de
35 ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocioruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

40 Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe comprenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de sal de la sustancia activa, utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia activa
45 puede también otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado
55 del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan

una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los vehículos o adyuvantes.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

15 De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente seguro, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

20 Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, en caso de que sea necesario o si así se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos.

45 Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un vehículo inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

50 Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxitileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de las unidades de dosis para administración por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

5 Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos de éstos pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

10 Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos de los mismos pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

15 Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, la sustancia activa puede administrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para ser administrados por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

25 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede ser empleada con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, la sustancia activa puede ser formulada para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

30 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde la sustancia activa se encuentra disuelta o suspendida en un vehículo adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, a través de una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como spray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de spray.

45 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua, a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

Se entiende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser administradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

5 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención, para el tratamiento de crecimiento neoplástico, por ejemplo en el caso de carcinoma de intestino grueso o de pecho, se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (del mamífero) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser administrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional de éstos, puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o de sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otra sustancia activa del medicamento.

UTILIZACIÓN

Los presentes compuestos son adecuados como sustancias farmacéuticamente activas para mamíferos, en especial para los seres humanos, en el tratamiento de enfermedades condicionadas por la tirosina quinasa. Entre estas enfermedades se encuentran la proliferación de células tumorales, la nueva formación de vasos sanguíneos (o angiogénesis) que contribuye al crecimiento de tumores sólidos, la nuevas formación de vasos sanguíneos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares), así como la inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. Los carcinomas considerados especialmente para el tratamiento pertenecen al grupo del carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma de estómago, carcinoma de laringe y carcinoma pulmonar. Otro grupo de formas de cáncer consideradas son la leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma y carcinoma de pecho.

Asimismo se encuentra comprendida la utilización de los compuestos acordes a la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la angiogénesis.

Una enfermedad de esta clase, asociada a la angiogénesis, consiste en una enfermedad ocular, como la vascularización de la retina, la retinopatía diabética, la degeneración macular relacionada con la edad y similares.

La presente invención comprende además la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias. Entre las enfermedades inflamatorias de esta clase figuran por ejemplo la artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado y similares.

5 Se encuentra comprendida también la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección asociada a la tirosina quinasa en un mamífero, donde, conforme a este procedimiento, a un mamífero enfermo que necesita un tratamiento de esta clase se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto acorde a la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede ser determinada por el experto sin realizar una gran inversión.

La presente invención comprende también la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de la vascularización de la retina.

10 También forma parte de la invención un procedimiento para tratar o prevenir enfermedades oculares como la retinopatía diabética y la degeneración macular relacionada con la edad. Dentro del alcance de la presente invención se encuentra asimismo la utilización para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto y reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, así como para el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo conformado por osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo.

15 La expresión "enfermedades o afecciones asociadas a la tirosina quinasa" hace referencia a estados patológicos que dependen de la actividad de una o de varias tirosina quinasas. Las tirosina quinasas participan de forma directa o indirecta en las vías de transducción de señales de diferentes actividades de la célula, entre éstas en la proliferación, adhesión y migración, así como en la diferenciación. Entre las enfermedades asociadas a la actividad de la tirosina quinasa se encuentran la proliferación de células tumorales, la nueva formación de vasos sanguíneos que contribuye al crecimiento de tumores sólidos, la nueva formación de vasos sanguíneos en el ojo (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares), así como la inflamación (psoriasis, artritis reumatoidea y similares).

25 Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer, en particular en el caso de tumores de crecimiento rápido.

Por consiguiente, es objeto de la presente invención la utilización de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para tratar enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas desempeñan un papel importante.

30 A este respecto se considera preferente la quinasa met.

Se considera preferente la utilización de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influenciadas por la inhibición de las tirosina quinasas a través de los compuestos según la reivindicación 1.

35 Se considera preferente la utilización para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influenciadas por la inhibición de quinasa met a través de los compuestos según la reivindicación 1. La utilización se considera especialmente preferente para el tratamiento de una enfermedad, donde la enfermedad consiste en un tumor sólido.

40 De forma preferente, el tumor sólido se selecciona del grupo constituido por los tumores del pulmón, del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula tiroidea, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de la laringe.

De forma aún más preferente, el tumor se selecciona del grupo conformado por el adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de pecho.

45 Aún más preferente se considera la utilización para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de las leucemias mieloides agudas, de la leucemia mieloides crónica, de la leucemia linfática aguda y/o de la leucemia linfática crónica.

50 Los compuestos descritos de la fórmula I pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, inclusive con agentes anticancerígenos. Dentro del contexto de la invención, el término "agente anticancerígeno" hace referencia a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer a los fines de tratar dicha enfermedad.

El tratamiento anticancerígeno aquí definido puede aplicarse como una terapia exclusiva o, de forma adicional con respecto al compuesto acorde a la invención, puede comprender una operación convencional, terapia de radiación o quimioterapia.

5 Una quimioterapia de esta clase puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes nocivos antiproliferativos/antineoplásticos/DNA y combinaciones de los mismos, como se utiliza en la oncología médica, comoagentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, como fluorpirimidina, como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antracilinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo vinca alcaloides, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como Taxol y Taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido retinoico 13-cis y fenretinida);

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

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

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, donde por ejemplo los inhibidores de esta clase comprenden anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolino propoxi)quinazolina-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina-4-amina (CI 1033), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos, como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los descritos en las solicitudes de patente internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes que producen un daño vascular, como combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;

(viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 ó BRCA2 modificado, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), como aquellas que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, así como estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, que comprenden por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como transfección con citoquinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la energía de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquina, estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina, y estrategias que emplean anticuerpos antiidiotípicos.

ES 2 525 120 T3

Se consideran preferentes, pero no de forma exclusiva, los medicamentos de la siguiente tabla 1, combinados con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de Estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiroplatino 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-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)

(continuación)

Tabla 1		
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrona Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10-	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho)
	Hidoxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de Rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolino- doxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de Bleomicina (Blenoxano) Ácido de bleomicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

(continuación)

Tabla 1		
Agentes antimetabólicos	<p>Paclitaxel Docetaxel Colquicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert)</p> <p>Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (hormona Teikoku)</p>	<p>SB 408075 (GlaxoSmithKline)</p> <p>E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)</p> <p>IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalichondrina-B (PharmaMar)</p> <p>ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS)</p>
	<p>BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)</p>	<p>BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)</p>
Inhibidores de aromatasa	<p>Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestan</p>	<p>Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)</p>
Inhibidores de síntesis de timidilato	<p>Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)</p>	<p>Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)</p>
Antagonistas de ADN	<p>Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotretotid (Novartis)</p>	<p>Mafosfamida (Baxter International) Apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)</p>

(continuación)

Tabla 1		
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Itonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Trihidrocloruro de zosuquidar- (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metalproteínasa Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/Antagonistas de TNF- α	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)

(continuación)

Tabla 1		
Inmunomoduladores	<p>Interferona Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics)</p> <p>Vacuna - adenocarcinoma (Biomira)</p> <p>CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronax (CTL Immuno) Vacuna - Melanoma (CTL Immuno) p21-Vacuna -RAS (GemVax)</p>	<p>Terapia de dexosoma (Anosys)</p> <p>Pentrix (Australian Cancer Technology)</p> <p>JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) Beta-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)</p>
Agentes hormonales y antihormonales	<p>Estrógeno Estrógeno conjugado Etinilestradiol Clortrianiseno Idenestrol Hidroxiprogesterona-caproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona</p>	<p>Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed)</p> <p>Arzoxifeno (Eli Lilly)</p>
Agentes fotodinámicos	<p>Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Gadolinio motexafina (Pharmacyclics)</p>	<p>Pd- bacteriofeoforbido (Yeda) Lutecio texafirina (Pharmacyclics) Hipericina</p>

(continuación)

Tabla 1		
Inhibidores de tirosina quinasa	<p>Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cefalona) CEP-751 (Cefalona) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
Diferentes agentes	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A-, Sanofi-Synthelabo) BCX-1777 Tocladesina (agonista cíclico de AMP, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2; Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) G17DT-inmunógeno (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tegaserod (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (receptor H2 de histamina- agonista, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de RNA, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (NF-inhibidor de kappaB, Encore) 3CPA (NF-inhibidor de kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (receptor-agonista de vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodrócnico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)</p>

	<p>IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (activador-inhibidor de plasminógeno, Wilex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de glutation-S transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)</p> <p>Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix)</p> <p>Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>Rituximab (CD20-anticuerpo, Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (CD33-anticuerpo, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (reforzante de hematopoyesis, Pharmagenesis)</p> <p>ImmunoI™ (enjuague bucal de triclosán, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (profármaco-uridina, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon)</p> <p>Doranidazol promotor de apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)</p> <p>Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche)</p> <p>Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)</p>
--	--	---

Un tratamiento en común de esta clase puede lograrse con la ayuda de una dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. En los productos combinados de esta clase se emplean los compuestos acordes a la invención.

5 ENSAYOS

Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos fueron analizados en los ensayos que se indican a continuación, donde se comprobó que éstos poseen un efecto inhibitorio de la quinasa. Otros ensayos se conocen ya por publicaciones y el experto puede realizarlos de forma sencilla (véase por ejemplo Dhanabal y otros, Cancer Res. 59:189-197; Xin y otros, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu y otros, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk y otros, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone y otros, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia y otros, In Vitro 18:538-549).

10

Medición de la actividad de la quinasa met

Según los datos del fabricante (Met, active, Upstate, catálogo N° 14-526) la quinasa met se expresa en un vector de expresión de baculovirus a los fines de la producción de proteína en células de insectos (Sf21; *S. frugiperda*) y del siguiente lavado cromatográfico de afinidad como "N-terminal 6His-tagged" de proteína humana recombinante.

5 Para medir la actividad de la quinasa puede recurrirse a diferentes sistemas de medición conocidos. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y otros, *J. of. Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19), en el ensayo con FlashPlate o en el ensayo de unión radioligante la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido como sustrato se mide con ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP) marcado radiactivamente. Al presentarse un compuesto inhibitorio no se detecta ninguna señal radiactiva o una señal reducida. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET / Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) y polarización por fluorescencia (FP) son de utilidad como métodos de ensayo (Sills y otros, *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) no radioactivos utilizan fosfo- anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-anticuerpo sólo une el sustrato fosforilado. Esa unión se detecta a través de quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo conjugado con peroxidasa (Ross y otros, 2002, *Biochem. J.*).

15 Ensayo con FlashPlate (quinasa met):

Como placas de prueba se utilizan placas de microtitulación Flashplate^R de 96 pocillos de la empresa Perkin Elmer (N° de referencia SMP200). En la placa de ensayo se pipetearon los componentes de la reacción de quinasa descrita más abajo.

20 La quinasa met y el sustrato poly Ala-Glu-Lys-Tyr, (pAGLT, 6:2:5:1) se incubaron con ^{33}P -ATP marcado radiactivamente en presencia y en ausencia de sustancias de prueba, en un volumen total de 100 μl a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción es interrumpida con 150 μl de una solución de 60mM de EDTA. Después de la incubación durante otros 30 minutos a temperatura ambiente se succiona el líquido sobrenadante y los pocillos se lavan tres veces, cada vez con 200 μl de solución de 0,9% NaCl. La medición de la radiactividad ligada se efectúa mediante un instrumento de medición de centelleo (Topcount NXT, de la empresa Perkin- Elmer).

25 Como valor completo se utiliza la reacción de quinasa libre de inhibidor. Dicho valor debería ubicarse dentro del rango de 6000-9000 cpm. Como valor nulo farmacológico se usa estaurosporina en una concentración final de 0, 1 mM. Una determinación de valores de inhibición (IC50) se efectúa usando el programa RS1_MTS ().

Condiciones de reacción de quinasa por pocillo (well):

30 μl de búfer de ensayo (tampón químico)

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

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

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

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

Soluciones utilizadas:

35 - Búfer de ensayo:

50 mM de HEPES

cloruro de magnesio 3 mM

ortovanadato de sodio 3 μM

cloruro de manganeso (II) 3mM

40 ditioneitol (DTT) 1 mM

pH= 7,5 (regular con hidróxido de sodio)

- Solución de interrupción:

 Titriplex III (EDTA) 60 mM

- ³³P-ATP: Perkin-Elmer;

- Quinasa met: Upstate, N° de referencia 14-526, stock 1 µg/10 µl; actividad específica 954 U/mg;

5 - Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma N° de referencia P1152

10 Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se agrega agua; en caso necesario, de acuerdo con la constitución del producto final, se regulan los valores del pH entre 2 y 10; se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato sódico, se evapora y se limpia a través de cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores R_f en el gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (choque de electrones- ionización) M⁺

 FAB (bombardeo con átomos rápidos) (M+H)⁺

 ESI (ionización por electroespray) (M+H)⁺

15 APCI- MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masas) (M+H)⁺.

Tiempo de retención R_t [min]: la determinación se efectúa con HPLC

Columna: Chromolith SpeedROD, 50 x 4.6 mm² (N° de referencia 1.51450.0001) de la empresa Merck

Gradiente: 5.0 min, t = 0 min, A:B = 95:5, t = 4.4 min: A:B = 25:75,

t = 4.5 min a t = 5.0 min: A:B = 0:100

20 Flujo: 3,00 ml/min

Eluyente A: agua + 0,1% TFA (ácido trifluoroacético)

Eluyente B: acetonitrilo + 0,08% TFA

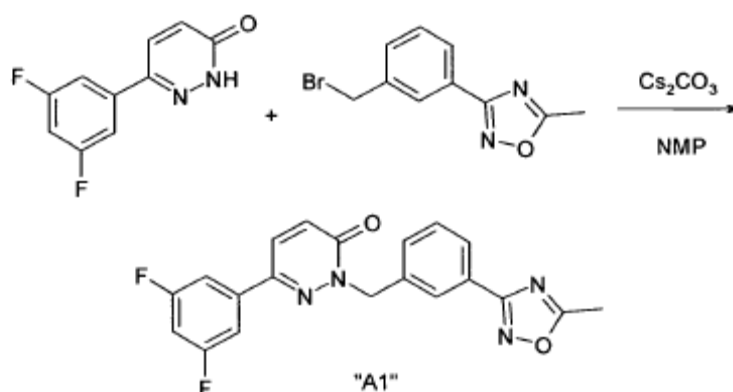
Longitud de onda: 220 nm

25 Las piridazinonas utilizadas, en caso de no poder adquirirse comercialmente, fueron producidas por lo general según W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

Ejemplo 1

La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A1") se efectúa de forma análoga al siguiente

Esquema



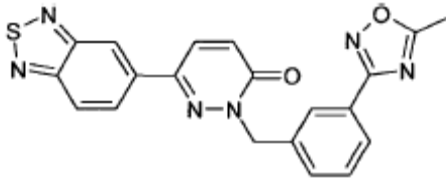
5

Una solución de 104 mg (0.50 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y 127 mg (0.50 mmol) de 3-(3-bromometil-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (producida según W. W. K. R. Mederski y otros, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770) en 1 ml de 1-metilpirrolidinona (NMP) es mezclada con 163 mg (0.50 mmol) de carbonato de cesio, y la suspensión producida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua, el precipitado producido se filtra, se lava con agua y se seca. 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A1") como cristales levemente amarillentos; ESI 381.

De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

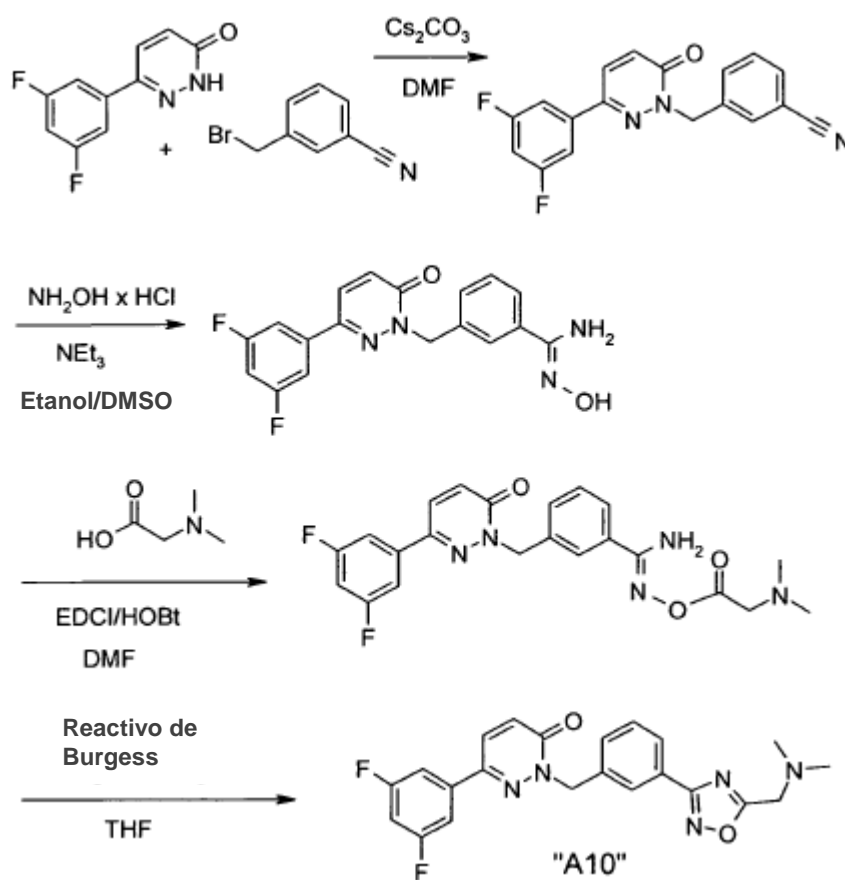
Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A2"	2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona	399
	¹ H- NMR (d ₆ - DMSO): δ[ppm] = 2.66 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.99 (m, 3H), 8.05 (bs, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H)	
"A3"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona	381
"A4"	6-(4-fluor-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona	363
"A5"	2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona	346
"A6"	6-(3-cloro-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona	379
"A7"	6-(3-ciano-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona	370
"A8"	6-(4-ciano-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona	370

(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A9"	6-(4-metilsulfonil-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona	423
"A35"		
"A39"	6-(3,4-difluorfenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona	381

Ejemplo 2

5 La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A10") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



10 2.1 Una solución de 10.4 g (50.0 mmol) de 6-(3-fluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y 9.80 g (50.0 mmol) de 3-(bromometil)-benzonitrilo en 100 ml de DMF es mezclada con 16.3 g (50.0 mmol) de carbonato de cesio, y la suspensión producida se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua, el precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca: 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzonitrilo como cristales incoloros; ESI 324.

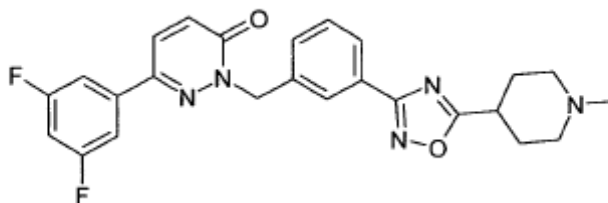
2.2 Una suspensión de 4.85 g (15.0 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzocitrilo en una mezcla de 10 ml de etanol y 3 ml de DMSO es mezclada con 5.21 g (75.0 mmol) de cloruro de hidroxilamonio y 7.59 g (75.0 mmol) de trietilamina y se agita durante 70 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua, el precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca: 3-[3-(3,5- difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-hidroxi-benzamidina como cristales incoloros; ESI 357.

2.3 Una solución de 56.7 mg (0.505 mmol) de dimetilamino ácido acético en 2 ml de DMF es mezclada con 125 mg (0.65 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida-hidrocloruro (EDCI) y 76.8 mg (0.50 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol- hidrato (HOBt) y la solución de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregan a continuación 178 mg (0.50 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-hidroxi-benzamidina y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es mezclada con agua, donde se separa un precipitado que cristaliza de forma gradual: 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]- N-(dimetilaminoacetiloxi)-benzamidina como cristales amarillentos; ESI 442.

2.4 Una solución de 150 mg (0.34 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(dimetilaminoacetiloxi)- benzamidina y 105 mg (1.3 mmol) de (metoxicarbonilsulfamoi)-trietilamonio-betaína (reactivo de Burgess) en 1 ml de THF se agita durante 18 horas a 80° C. La mezcla de la reacción se distribuye entre una solución saturada de bicarbonato sodio y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo cristalino es digerido con terc.-butil.metil-éter, es succionado, y el residuo es secado en vacío. Este material se disuelve por calentamiento en 4 ml de una solución 0.1 M de cloruro de hidrógeno y se mezcla con terc.-butil.metil-éter. El precipitado producido se succiona, se lava con terc.-butil.metil-éter y se seca en vacío: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona hidrocioruro ("A10") como cristales incoloros; ESI 424.

De forma análoga se obtienen los compuestos

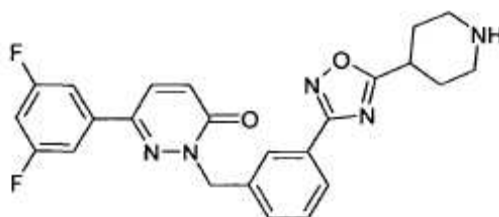
"A34"



Hidrocioruro, ESI 464 y

(mediante el compuesto protegido por BOC)

"A41"

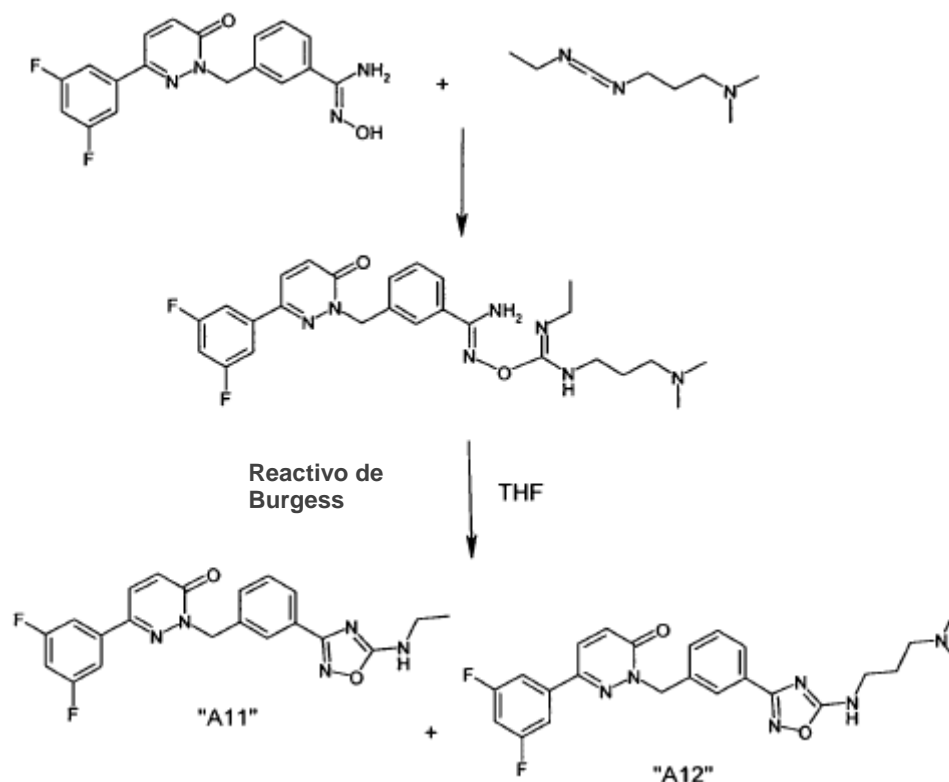


Hidrocioruro, ESI 450.

Ejemplo 3

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-etilamino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A11") y de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(3-dimetilamino-propilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A12") se efectúa de forma análoga al siguiente

Esquema



Una solución de 178 mg (0.50 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-hidroxi-benzamidina en 2 ml de DMF es mezclada con 125 mg (0.65 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida-hidrocloruro (EDCI) y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se distribuye entre una solución saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada.

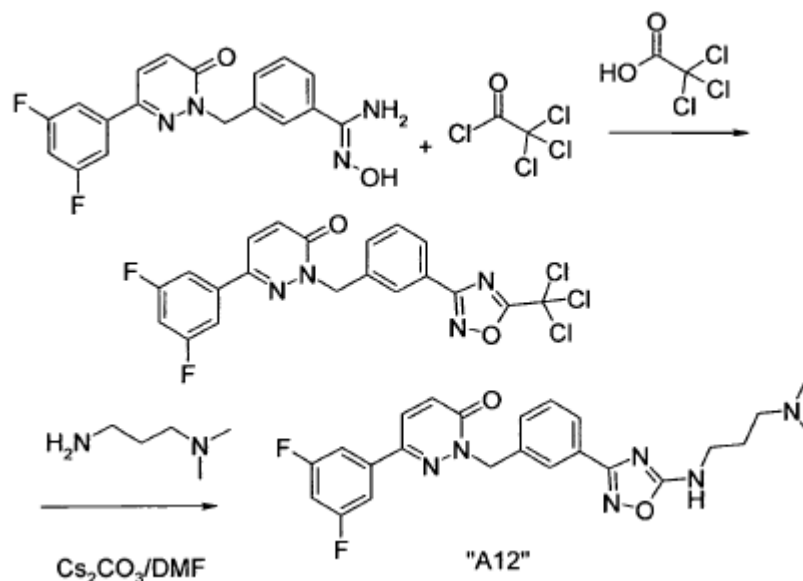
Se obtiene el aducto de EDCI en el derivado de hidroxiamidina como aceite amarillo (ESI 512). Este material, sin una purificación adicional, se disuelve en 2 ml de THF, con 119 mg (0.50 mmol) de (metoxicarbonilsulfamoil)-trietilamonio-betaína (reactivo de Burgess) y se agita durante tres horas a 60°C. La mezcla de reacción se evapora y el residuo es separado mediante HPLC preparativo. Se obtiene 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-etilamino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros (ESI 410) y 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(3-dimetilaminopropilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona (ESI 467). Este último es convertido en el hidrocloreuro a través de la dilución en ácido clorhídrico 1 N y liofilización.

"A11": $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.33 (quintett, J = 7 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.36 (tt, J_1 = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.66 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.95 (bs, 1 H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.42 (t, J = 5 Hz, 1H).

"A12": $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.97 (m, 2H), 2.76 (d, J = 4 Hz, 6H), 3.12 (m, 2H), 3.39 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (tt, J_1 = 9 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.65 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.94 (bs, 1 H), 8.16 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 8.56 (t, J = 5 Hz, 1 H), 9.96 (bs, 1H).

Ejemplo 4

De forma alternativa, "A12" puede producirse de forma análoga al siguiente esquema:



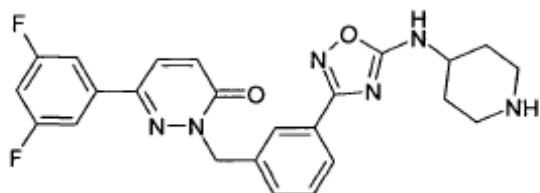
- 4.1 Una suspensión de 1.42 g (4.0 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-hidroxibenzamida en 2.6 g de ácido tricloro acético se calienta mediante agitación a 85° C. Mediante goteo se añaden 2.23 g (12.0 mmol) de tricloroacetil cloruro y se agita durante 18 horas a 94° C. Se deja enfriar y la mezcla de reacción se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secan mediante sulfato de sodio y se evaporan. El residuo, un aceite que cristaliza lentamente, se agita con agua, se succiona y se seca en vacío. 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona como cristales incoloros; ESI 483.
- 10 4.2 Una solución de 967 mg (2.00 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de DMF se mezcla con 652 mg (2.00 mmol) de carbonato de cesio y 245 mg de N,N-dimetil-trimetilendiamina, y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es mezclada con agua. El precipitado producido se succiona, se seca en vacío y se cromatografía en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: Las fracciones que contienen el producto son concentradas y el residuo se convierte en hidrocloruro con ácido clorhídrico 0.1 N en 2-propanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(3-dimetilamino-propilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona hidrocloruro como cristales incoloros; ESI 467.
- 15

De forma análoga se obtienen los compuestos

6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-(2-dimetilamino-etilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A27"), ESI 453;

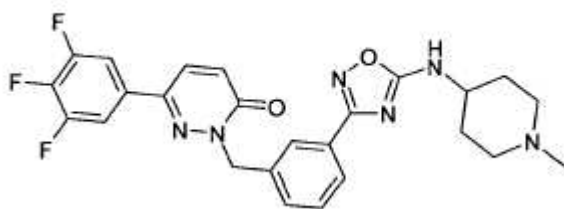
- 20 (mediante el compuesto protegido por BOC)

6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-(piperidin-4-ilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A42")



Hidrocioruro, ESI 465;

2-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A43")

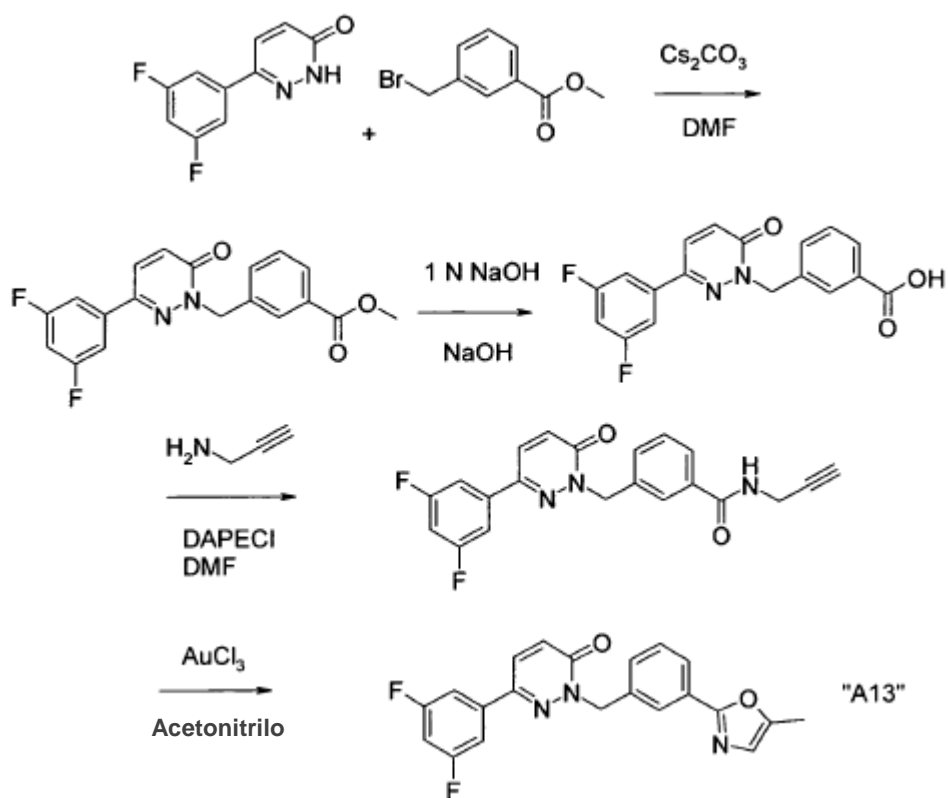


Hidrocloruro, ESI 497.

Ejemplo 5

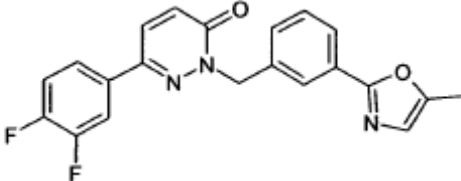
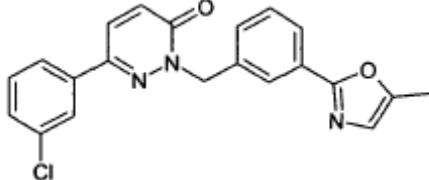
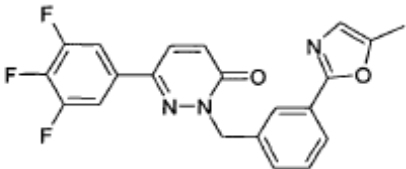
5 La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-metil-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A13"), ESI 380, se efectúa de forma análoga al siguiente

Esquema



La última etapa es realizada según A. S. K. Hashmi y otros, Org. Lett. 2004, Vol. 6, 4391-4394.

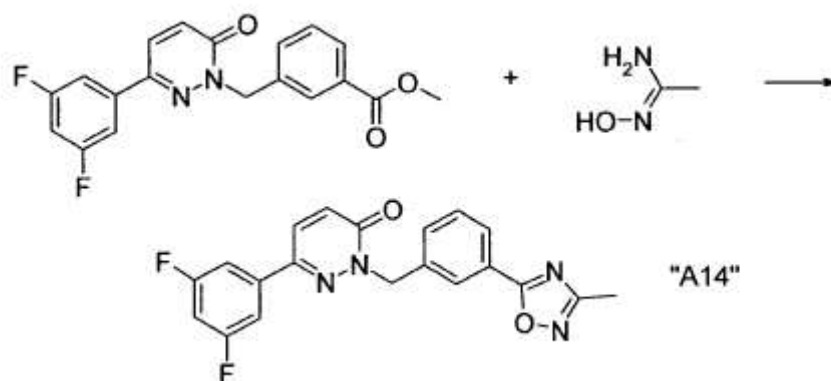
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A32"		380
"A33"		378
¹ H- NMR (d ₆ - DMSO):δ [ppm] = 2.38 (d, J = 1Hz, 3H), 5.42 (s, 2H), 6.98 (q, J = 1Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (d, J = 10 Hz, 1H)		
"A44"		398

Ejemplo 6

5 La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A14") se efectúa de forma análoga al siguiente

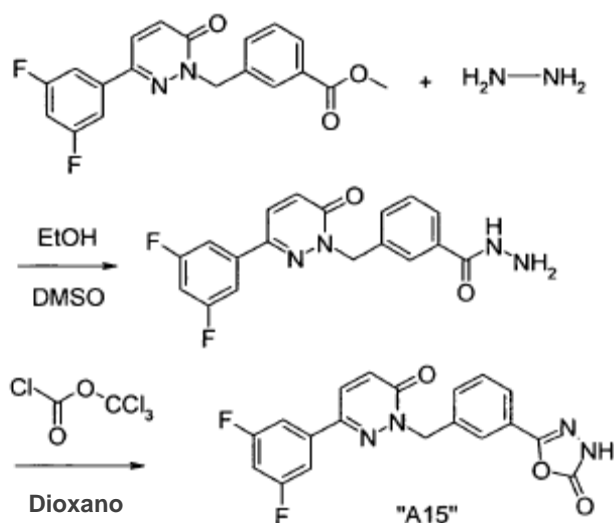
Esquema



10 Una suspensión de 222 mg (3.00 mmol) de N-hidroxiacetamida en 6 ml de DMF es mezclada con 326 mg (1.00 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 1 hora. Se agregan a continuación 356 mg (0.50 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-hidroxi-benzamida y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se distribuye entre agua y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio, evaporada y purificada con HPLC preparativo: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A14") como sustancia sólida incolora; ESI 381.

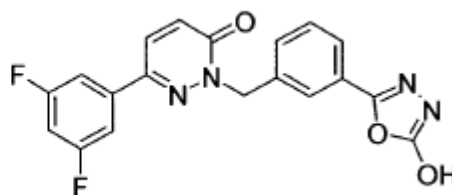
Ejemplo 7

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A15") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



5 7.1 Una suspensión de 1.07 g (3.0 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-metil benzoato en una mezcla de 10 ml de etanol y 4 ml de dimetilsulfoxido se mezcla con 1.50 g (10 mmol) de hidrato de hidrazina y se agita durante 40 horas a 70° C. La mezcla de reacción es mezclada con agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío. El producto crudo se recrystaliza desde 2-propanol: 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-hidrazida de ácido benzoico como cristales incoloros; ESI 357.

10 7.2 Una suspensión de 178 mg (0.50 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-hidrazida de ácido benzoico en 1 ml de dioxano es mezclada con una solución de 131 mg (0.65 mmol) de tricloro metil formiato en 3 ml de dioxano y se calienta 4 horas al punto de ebullición. La mezcla de reacción se deja enfriar y se mezcla con agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol: Se obtiene 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A15") como cristales incoloros; ESI 383;

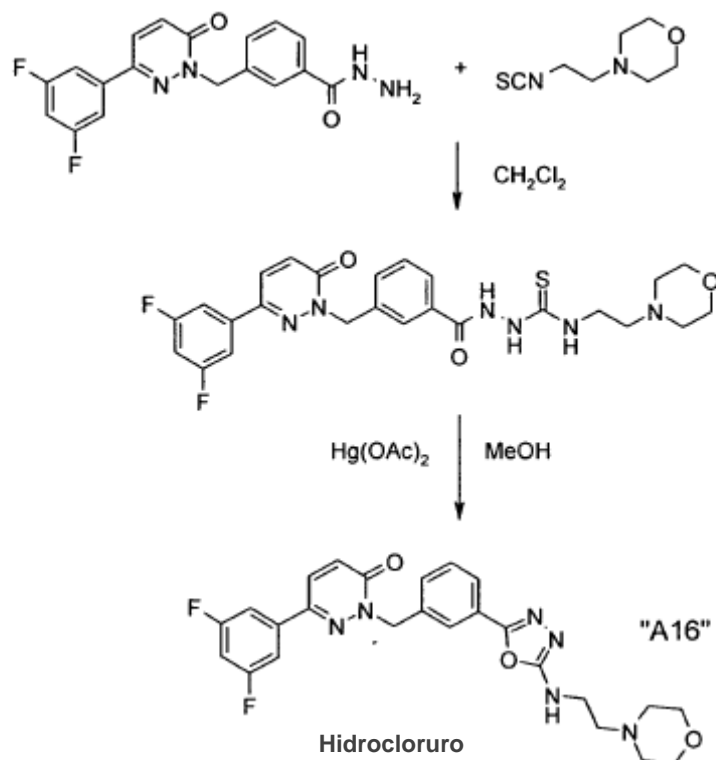


Forma de tautómero de "A15":

15

Ejemplo 8

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A16") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



8.1 Una suspensión de 287 mg (0.80 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-hidrazida de ácido benzoico en 3 ml de diclorometano es mezclada con 142 mg (0.80 mmol) de 4-(2-isotiocianato-etil)-morfolina y se gita durante 24 horas a 60° C. La mezcla de reacción es evaporada: 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-ácido benzoico-N'-(4-morfolin-4-il-etil-aminotiocarbonyl)-hidrazida como aceite amarillento; ESI 529.

8.2 Una solución de 260 mg (0.49 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-ácido benzoico- N'-(4-morfolin-4-il-etil-aminotiocarbonyl)-hidrazida en 2 ml de metanol es mezclada con 172 mg (0.54 mmol) de mercurio (II)-acetato y la mezcla de reacción se agita durante 1.5 horas a 80° C. La mezcla de reacción se filtra mediante diatomita y el filtrado se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente. El producto se convierte en hidrocloreto con 5 ml de ácido clorhídrico 0.1 N en 2-propanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etil-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona hidrocloreto como cristales levemente amarillentos; ESI 495.

Ejemplo 9

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A17") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

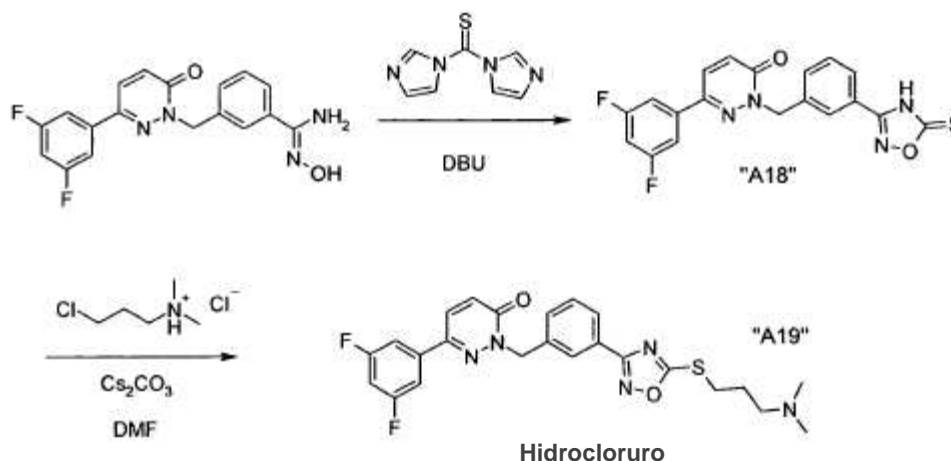


Una solución de 3.56 g (10.0 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-hidroxi-benzamidina en 20 ml de DMF es mezclada con 2.37 g (30.0 mmol) de piridina y 1.19 g (11.0 mmol) de etil cloro formiato y se agita durante 18 horas a 80° C y 24 horas a 100° C. La mezcla de reacción se mezcla con 60 ml de ácido clorhídrico 1 N y agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío. El producto crudo se recristaliza desde isopropanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A17") como cristales incoloros; ESI 383.

Ejemplo 10

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A18") y de 6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propilsulfanil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A19") se efectúa de forma análoga al siguiente

Esquema



5

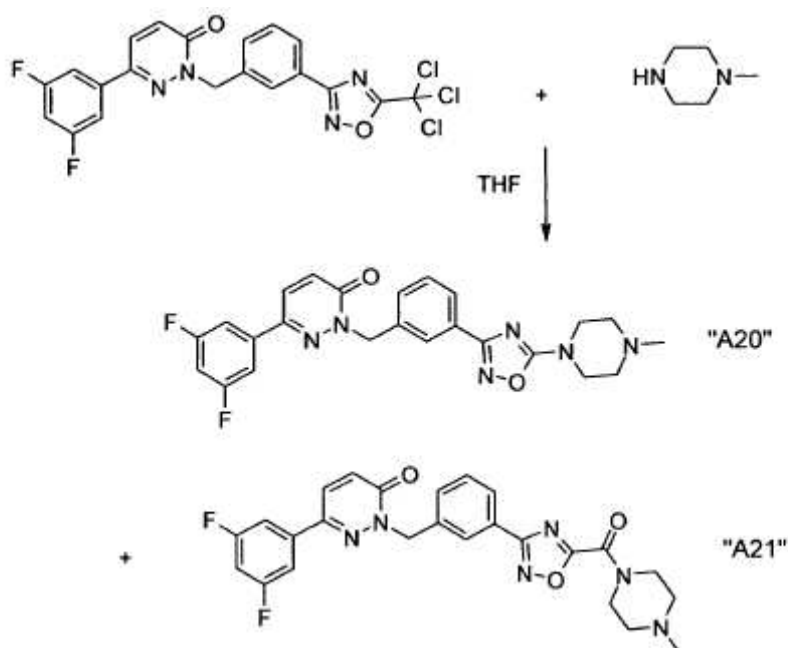
10.1 Una suspensión de 356 mg (1.00 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-hidroxibenzamidina en 8 ml de acetonitrilo se mezcla con 274 mg (1.49 mmol) de 1,1-tiocarbonyldiimidazol y 609 mg (4.00 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 16 ml de agua, se neutraliza con ácido clorhídrico 2 N, el precipitado producido se succiona y se seca en vacío. El producto crudo se recrystaliza desde 2-propanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A18") como cristales incoloros; ESI 399.

10.2 Una solución de 140 mg (0.35 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 1 ml de DMF se mezcla con 172 mg (0.42 mmol) de carbonato de cesio y 67 mg (0.42 mmol) de (3-cloropropil)-dimetil-amonio-cloruro y la suspensión obtenida se agita 5 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es mezclada con agua. El residuo producido es filtrado y cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente. El producto se convierte en hidrocloruro con 5 ml de de ácido clorhídrico 0.1 N en 2-propanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(3-dimetilamino-propilsulfanil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona hidrocloruro ("A19") como cristales incoloros; ESI 484.

Ejemplo 11

20 La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A20") y 6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A21") se efectúa de forma análoga al siguientes

Esquema



Una solución de 242 mg (0.50 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]- 2H-piridazin-3-ona en 1 ml de THF es mezclada con 100 mg (1.00 mmol) de 1-metilpiperazina y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y se separa a través de HPLC preparativo. Se obtienen 6-(3,5- difluorfenil)-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A20") formiato como aceite incoloro (ESI 465) y 6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}- 2H-piridazin-3-ona ("A21") formiato como sustancia sólida incolora (ESI 493);

¹H- NMR (d₆- DMSO): δ[ppm] = 2.22 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.37 (tt, J₁ = 9 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.67 (m, 3H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.08 (bs, 1 H), 8.15 (s, 1 H, HCOO-), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 10.05 (bs, 1H).

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

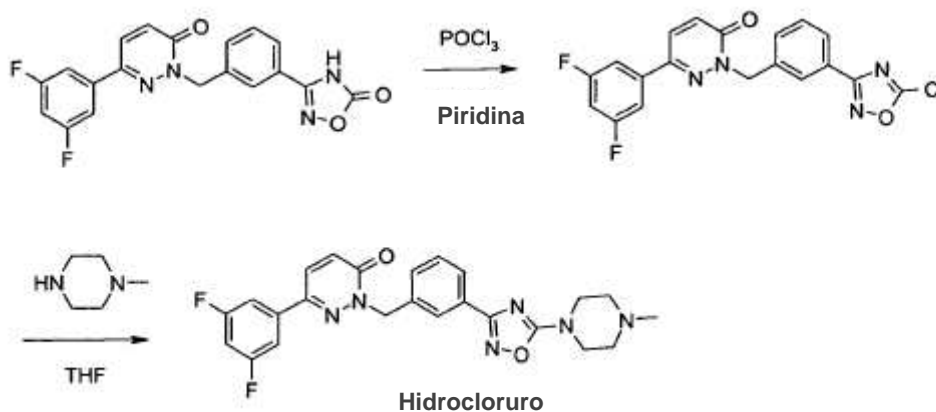
Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A22"	<p>Hidrocloruro</p>	495
"A23"		523

(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A28"		
"A29"		

Ejemplo 12

5 Una producción alternativa de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A20") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

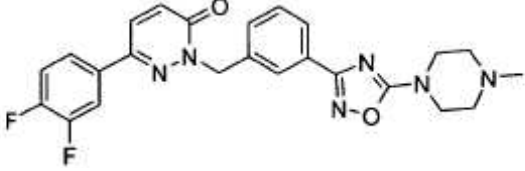
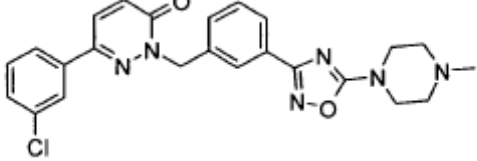
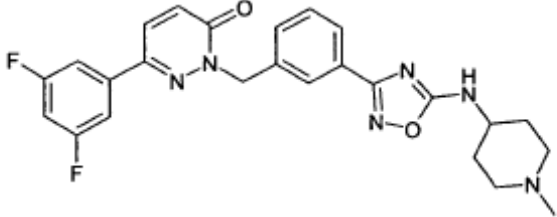
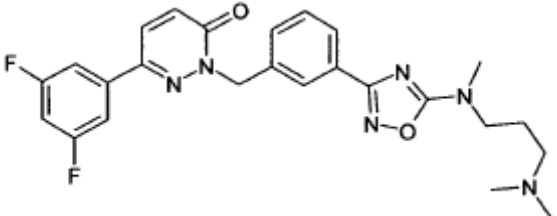
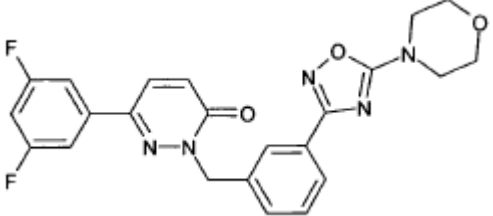


10 12.1 Una suspensión de 765 mg (2.00 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de diclorometano se mezcla con 316 mg (4.00 mmol) de piridina y 613 mg (4.00 mmol) de cloruro de fosforilo y la solución de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca en hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada: 2-[3-(5-cloro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona como aceite marrón (ESI 401), la cual se utiliza para la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional.

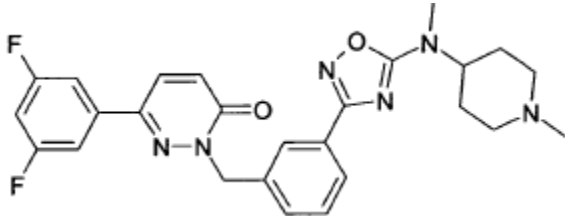
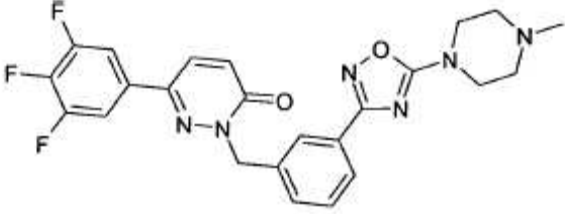
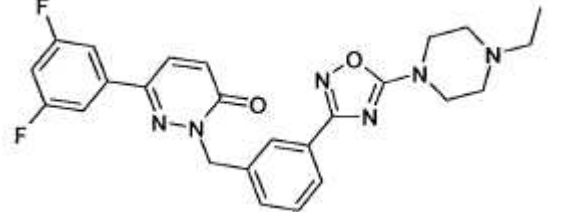
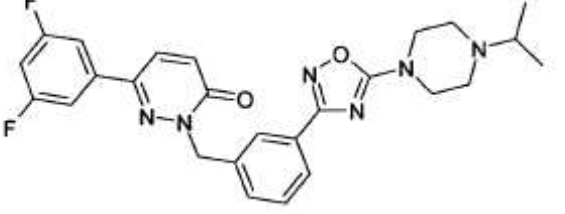
15 12.2 Una solución de 450 mg (aproximadamente 0.7 mmol) de 2-[3-(5-cloro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona cruda en 3 ml de THF se mezcla con 140 mg (1.40 mmol) de 1-metilpiperazina y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre diclorometano y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora, y el residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente. El producto se convierte en hidrocloreto con 12 ml 0.1 N de ácido clorhídrico en 2-propanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona hidrocloreto ("A20a") como cristales amarillentos; ESI 465;

20 ¹H- NMR (d₆- DMSO): δppm] = 2.81 (s, 3H), 3.22 (b, 2H), 3.49 (b, 2H), 3.62 (b, 2H), 4.18 (b, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (tt, J₁ = 9 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 10.79 (bs, 1H).

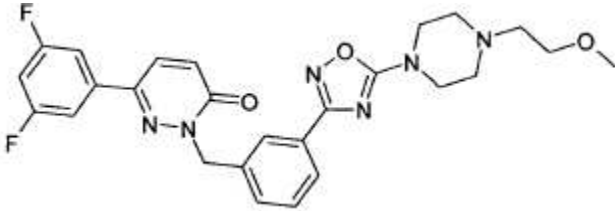
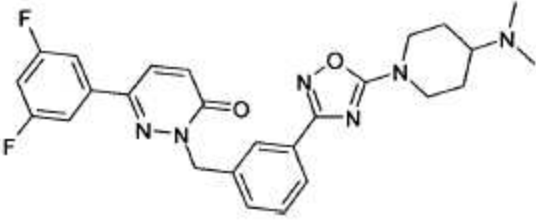
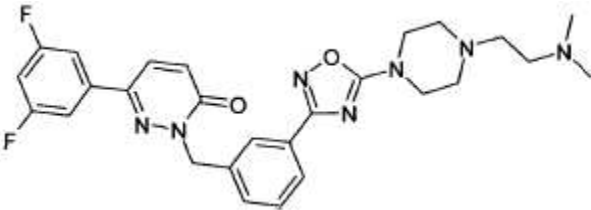
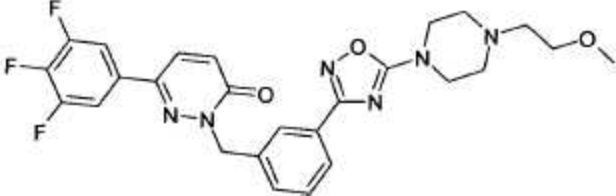
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A28"		465
"A29"	 <p data-bbox="758 790 895 819">Hidrocloruro</p>	463
"A30"	 <p data-bbox="758 1115 895 1144">Hidrocloruro</p>	479
"A31"	 <p data-bbox="758 1435 895 1464">Hidrocloruro</p>	481
"A45"		452

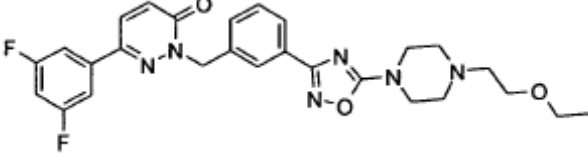
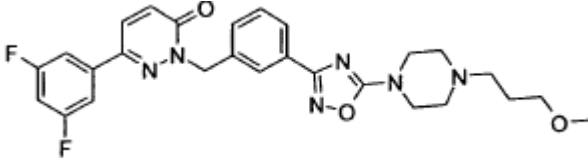
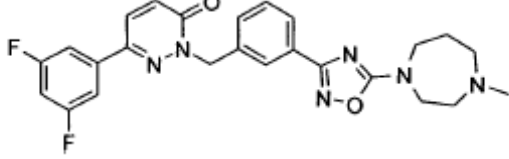
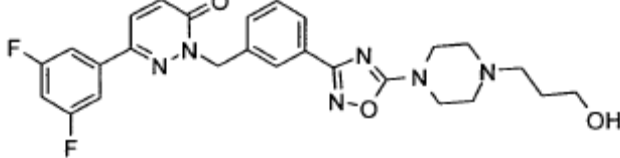
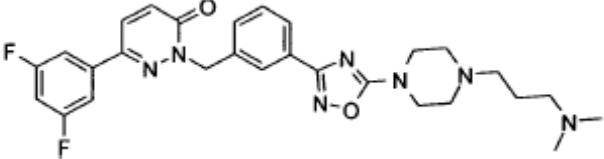
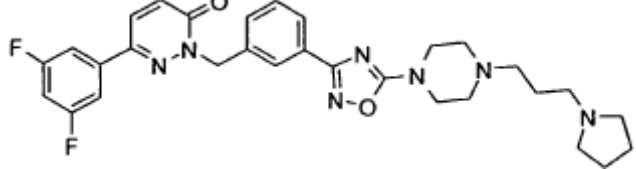
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A46"	<p data-bbox="319 385 1340 436">6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p>  <p data-bbox="758 712 901 739">Hidrocloruro</p>	493
¹ H- NMR (d ₆ - DMSO): δ[ppm] = 1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 7.14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.36 (tt, J ₁ = 9.5 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 10.3 (bs, 1H)		
"A47"	 <p data-bbox="758 1198 901 1225">Hidrocloruro</p>	483
"A48"	 <p data-bbox="758 1512 901 1538">Hidrocloruro</p>	479
¹ H- NMR (d ₆ - DMSO): δ[ppm] = 1.27 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.36 (tt, J ₁ = 9.5 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 10.75 (bs, 1H)		
"A49"	 <p data-bbox="758 1937 901 1964">Hidrocloruro</p>	493

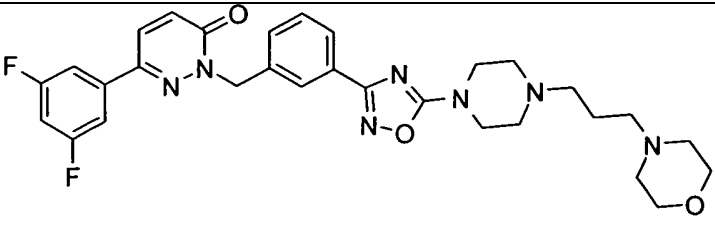
(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A50"	<p data-bbox="341 383 1318 439">6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p>  <p data-bbox="762 707 895 734">Hidrocloruro</p>	509
<p data-bbox="197 831 1430 913">¹H- NMR (d₆- DMSO): δ[ppm] = 3.33 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.42 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.73 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.36 (tt, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 10.4 (bs, 1H)</p>		
"A51"	 <p data-bbox="762 1200 895 1227">Hidrocloruro</p>	493
"A52"	<p data-bbox="309 1263 1350 1319">6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil)- 2H-piridazin-3-ona</p>  <p data-bbox="751 1648 906 1675">Dihidrocloruro</p>	522
"A53"	 <p data-bbox="762 1939 895 1966">Hidrocloruro</p>	527

(continuación)

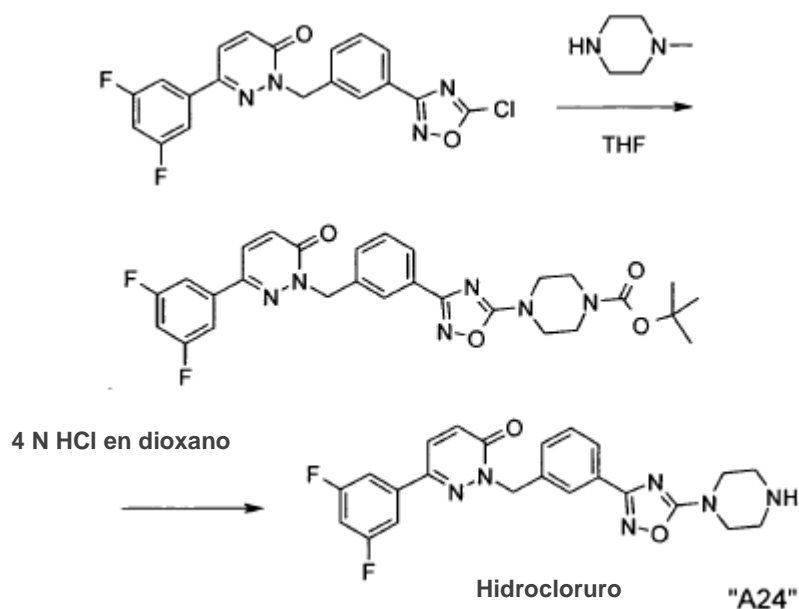
Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A123"	6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-{5-[4-(2-etoxietil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	523
	 <p data-bbox="766 705 901 739">Hidrocloruro</p>	
"A124"	6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-{5-[4-(3-metoxipropil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona	523
	 <p data-bbox="766 1041 901 1075">Hidrocloruro</p>	
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ[ppm] = 2.03 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.20 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.42 (tt, J ₁ = 9.5 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.21 (d, J = 10 Hz, 1H), 10.7 (bs, 1H)		
"A125"		
"A126"		
"A127"		
"A128"		

(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A129"		

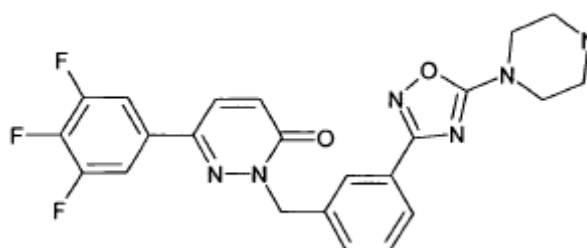
Ejemplo 13

5 La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A24"), ESI 451, se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



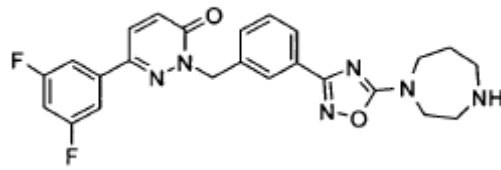
De forma análoga se obtienen los compuestos

"A54"

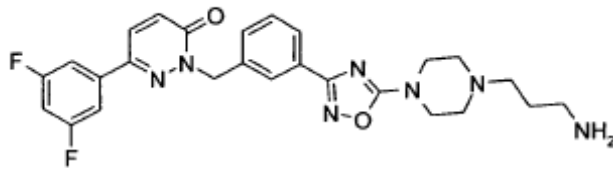


Hidrocloruro, ESI 469;

"A130"

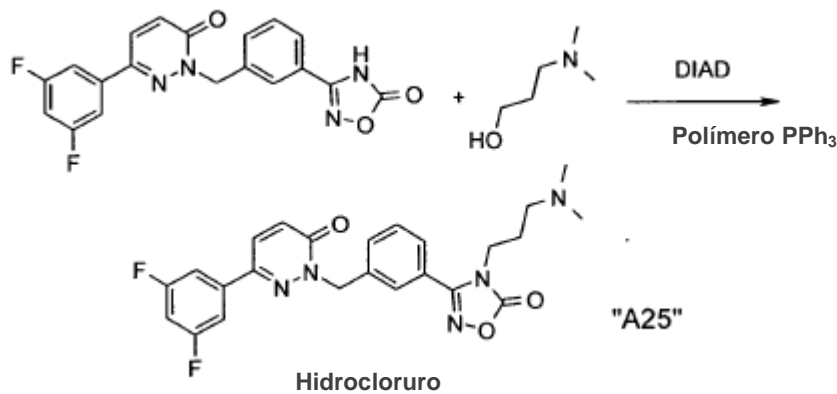


"A131"



Ejemplo 14

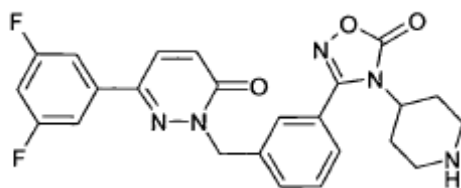
5 La producción de 6-(3,5-difluorfenilo)-2-{3-[4-(3-dimetilamino-propil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol- 3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A25") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



10 Una suspensión de 382 mg (1.00 mmol) de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3- il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 10 ml de THF se mezcla con 0.234 ml (2.00 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol y 1.0 g de trifetilfosfina unida con polímeros. A esta suspensión se agregan lentamente a modo de goteo 0.393 ml (2.00 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es filtrada, el filtrado se evapora y el residuo es purificado mediante HPLC preparativo. El producto se disuelve en ácido clorhídrico acuoso al 25 % en peso, se evapora en vacío y se liofiliza: 6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[4-(3-dimetilamino-propil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona hidrocloruro ("A25") como polvo incoloro; ESI 468.

15 De forma análoga se obtiene el compuesto "A55"

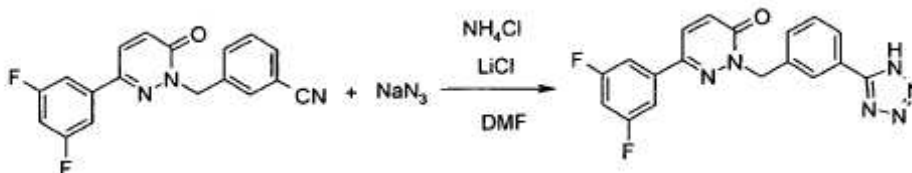
6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-oxo-4-piperidin-4-il-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]- 2H-piridazin-3-ona



Hidrocloruro, ESI 466.

Ejemplo 15

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A26") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

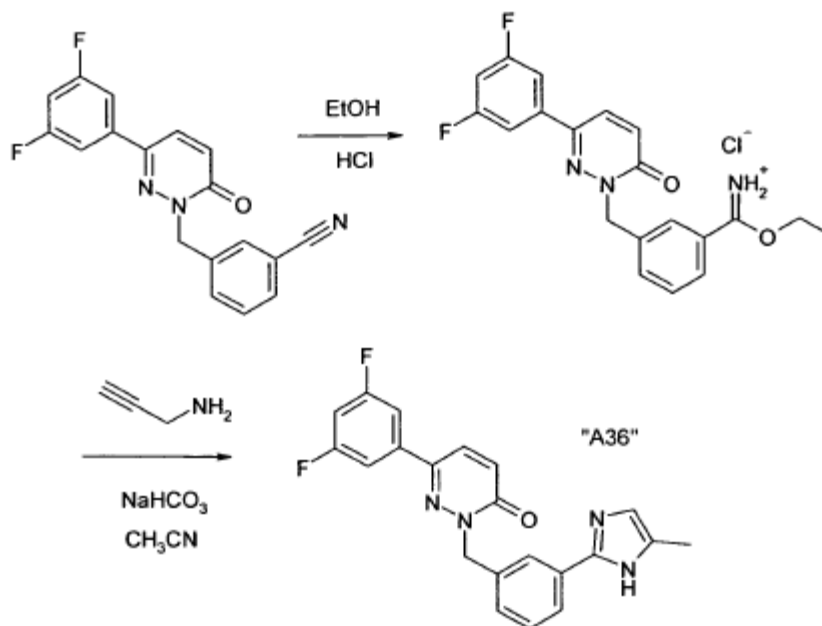


- 5 Una solución de 162 mg (0.50 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzonitrilo en 1 ml de DMF se mezcla con 81.3 mg (2.5 mmol) de azida de sodio, 26.7 mg (0.50 mmol) de cloruro de amonio y 21.2 mg (0.50 mmol) de cloruro de litio, y se agita durante 18 horas a 100° C. La mezcla de reacción se mezcla con HCl 1 N. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 6-(3,5-difluorfenil)2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A26") como cristales incoloros; ESI 367.

10 Ejemplo 16

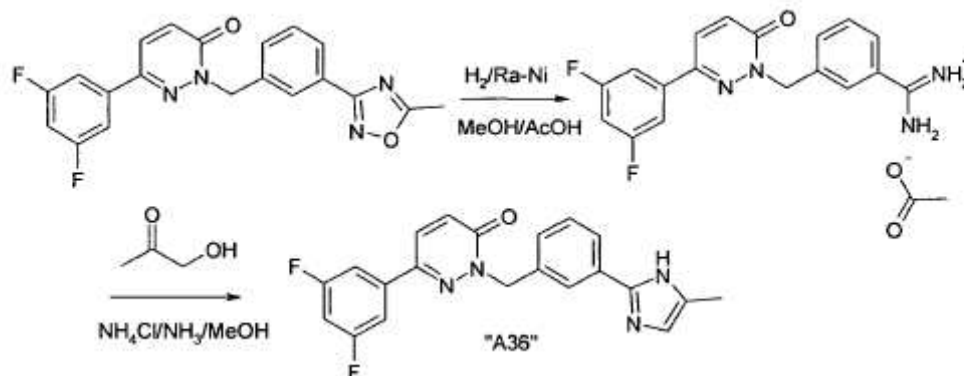
La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A36") se efectúa de forma análoga al siguiente

Esquema



- 15 La última etapa se realiza de forma análoga a lo descrito por C. M. Tice, Tetrahedron 57, 2001, S. 2689.

De manera alternativa, "A36" puede producirse del siguiente modo

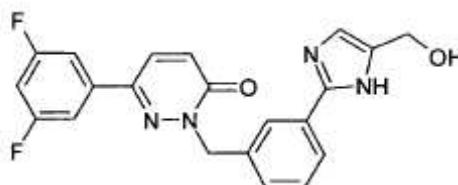


- 5 1. Una solución de 6.34 g (16.7 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona (para la producción, véase el ejemplo de síntesis 1) en 70 ml de metanol se mezcla con 2 ml de ácido acético, 2 ml de agua y 9 g de níquel Raney y se hidrogena 21 horas a temperatura ambiente y presión normal. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se absorbe en terc.-butil.metil-éter, se calienta y se deja enfriar. El precipitado se succiona, se lava con terc.-butil.metil-éter y se seca en vacío:

3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato como cristales incoloros; ESI 341.

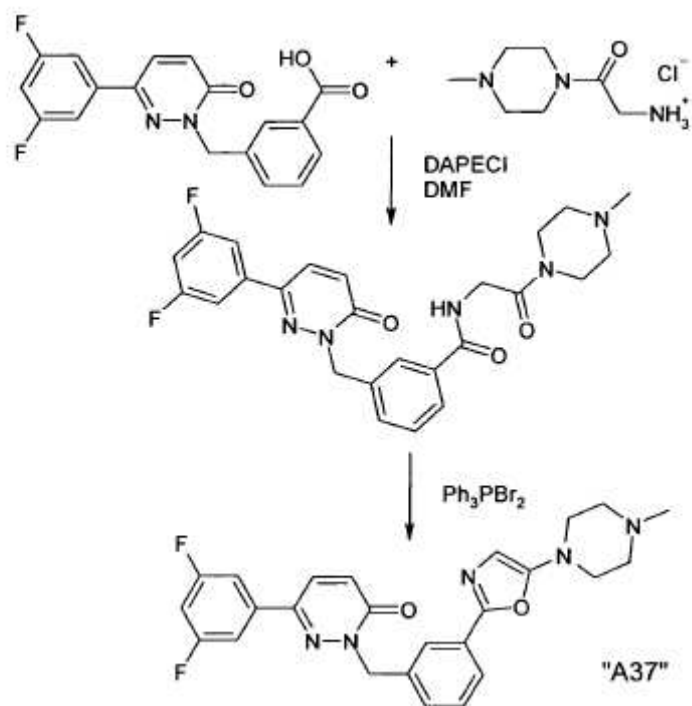
- 10 2. Una suspensión de 401 mg (1.00 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidinio-acetato en una mezcla de 5 ml de solución acuosa de amoníaco al 32 % en peso y 15 ml de solución de amoníaco en metanol al 10 % en peso se mezcla con 221 mg (4.12 mmol) de cloruro de amonio y 138 µl de hidroxiacetona, y se agita 3 días a 80° C. La mezcla de reacción se concentra en vacío, se mezcla con acetato de etilo y se filtra. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol: Las fracciones que contienen el producto se combinan, se evaporan, se disuelven en 1,1 equivalentes 0.1 N HCl en 2-propanol y se evaporan. El residuo se agita con terc.-butil.metil-éter: "A36", hidrocloreto, como cristales amarillentos; ESI 379.

De forma análoga se obtiene el compuesto 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-hidroximetil-1H-imidazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A56"), ESI 395,



Ejemplo 17

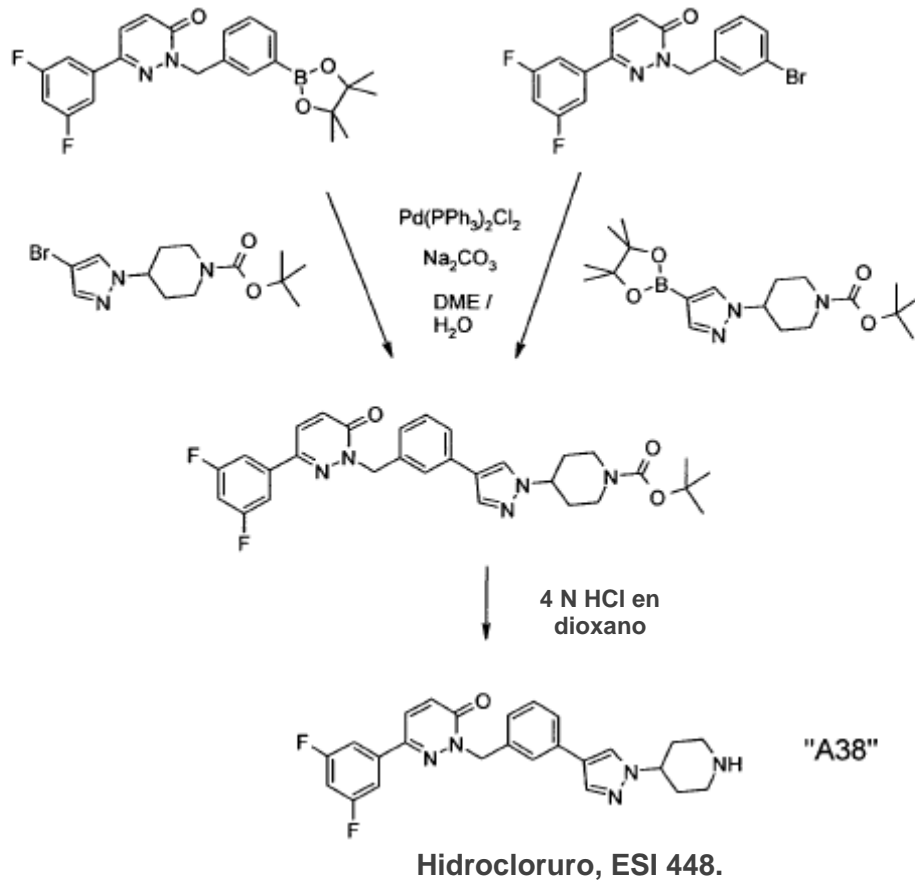
- 20 La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A37") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



La ciclización se efectúa según R. Mazurkiewicz, Synthesis 1992, S. 941.

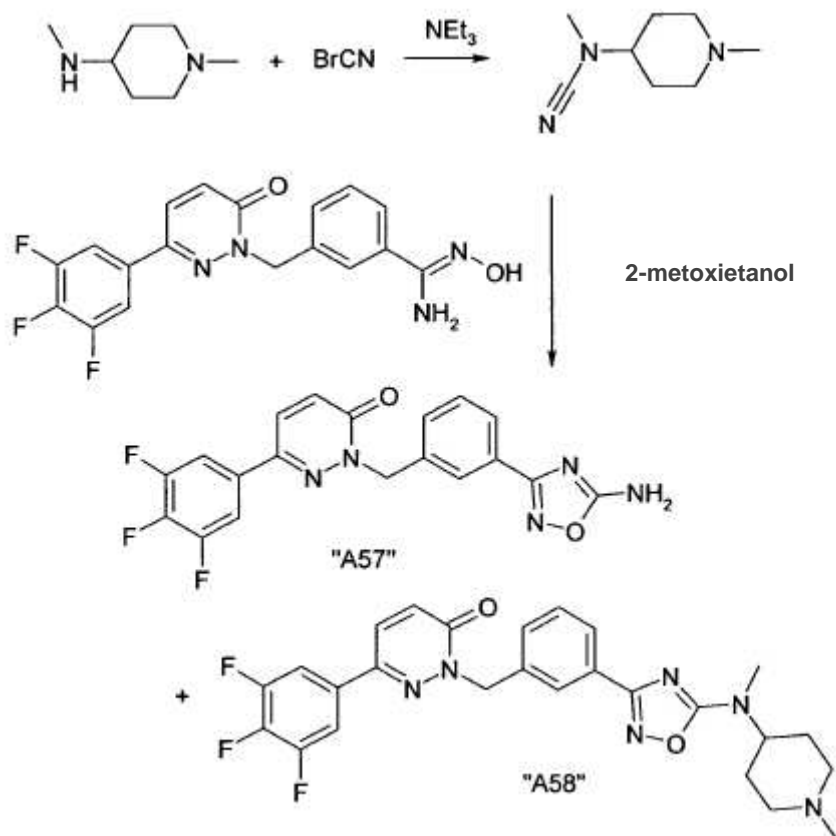
Ejemplo 18

- 5 La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A38") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema, donde son posibles dos vías de síntesis alternativas:



Ejemplo 19

5 La producción de 2-[3-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A57") y de 2-(3-[5-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil)-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A58") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



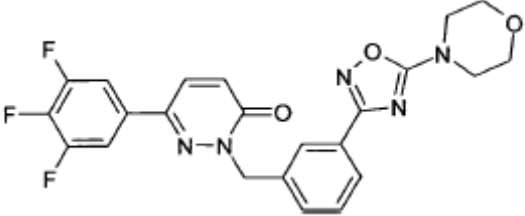
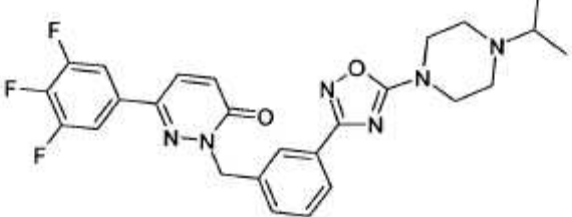
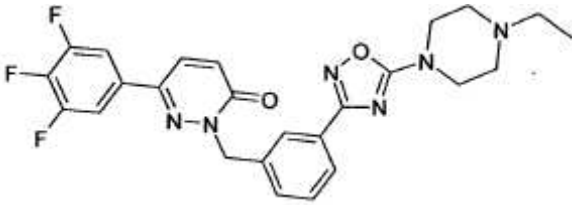
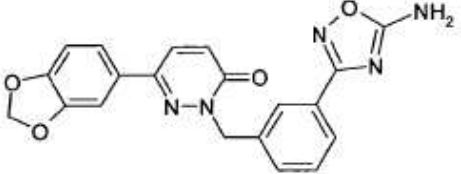
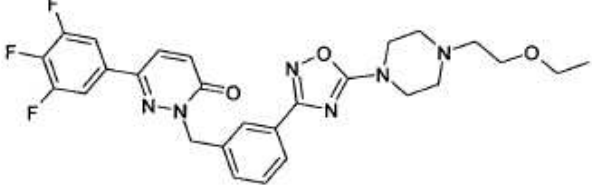
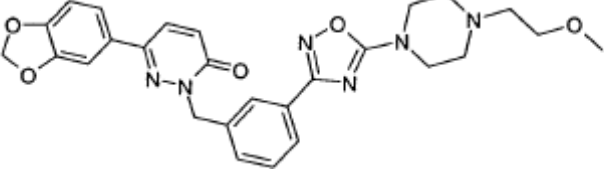
5 19.1 Una solución de 6.41 g (50.0 mmol) de metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amina y 5.06 g (50.0 mmol) de trietilamina en 150 ml de THF mantenida a 0° se mezcla en porciones con 5.46 g (50.0 mmol) de bromuro de cianógeno, mediante agitación. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El precipitado producido se succiona y se lava con terc.-butil.metil-éter. El filtrado se evapora: metil-(1-metilpiperidin-4-il)-cianamida como aceite rojizo; ESI 154.

10 19.2 Una suspensión de 376 mg (1.00 mmol) de N-hidroxi-3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidina (producción según el ejemplo 2) en 2 ml de 2-metoxietanol se mezcla con 185 mg (1.2 mmol) de metil-(1-metilpiperidin-4-il)-cianamida y se agita 3 días a una temperatura de 120° C. Se deja enfriar, la mezcla de reacción se succiona y el residuo se lava con diclorometano. El residuo se seca en vacío: 2-[3-(5-amino-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A57") como cristales rojizos; ESI 400.

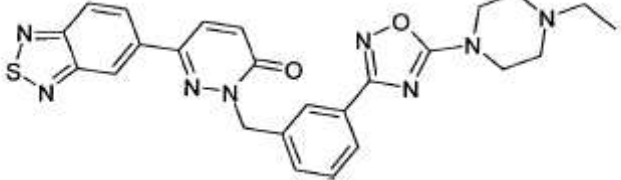
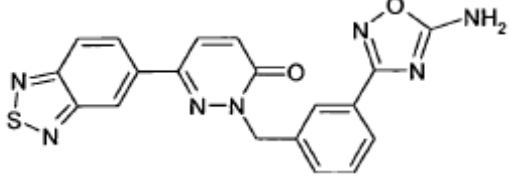
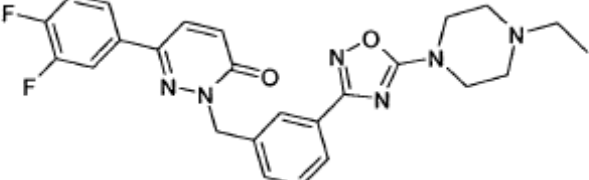
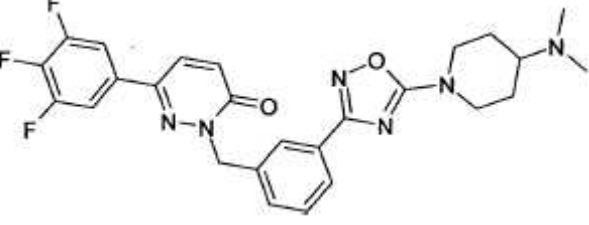
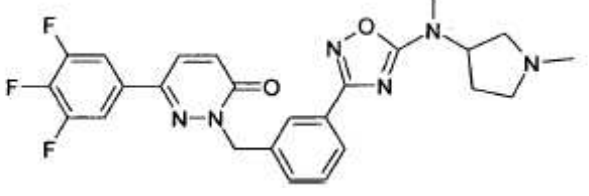
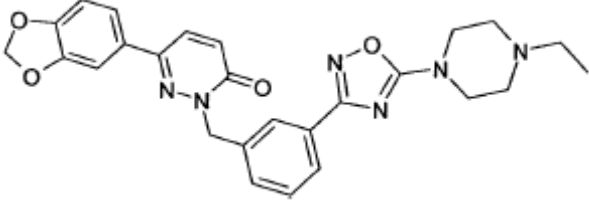
15 El filtrado se mezcla con agua. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con agua, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente. Las fracciones que contienen el producto son evaporadas y se convierten en el hidrocloreuro con HCl 0.1 N en 2-propanol: El hidrocloreuro se disuelve en agua, se filtra y el filtrado se liofiliza:

2-(3-{5-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona hidrocloreuro ("A58") como liofilizado levemente amarillento; ESI 511.

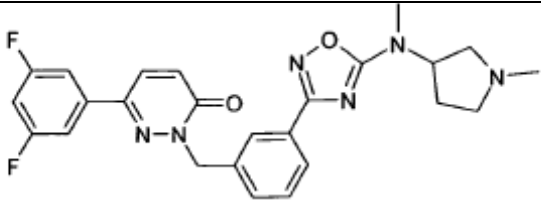
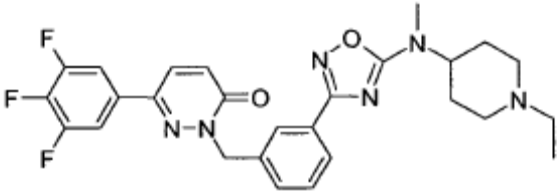
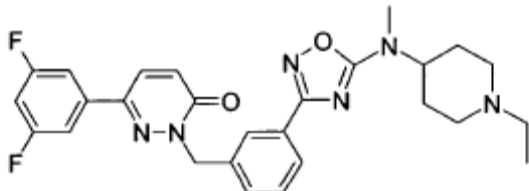
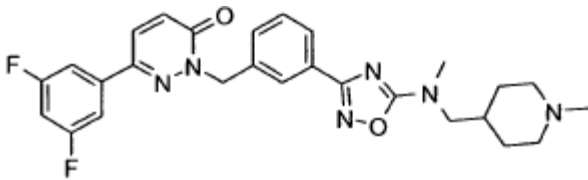
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

N°	Nombre y/o estructura	ESI
"A59"		470
"A60"	 <p data-bbox="598 891 734 922">Hidrocloruro</p>	511
"A61"	 <p data-bbox="598 1243 734 1274">Hidrocloruro</p>	497
"A62"		390
"A63"	 <p data-bbox="598 1747 734 1778">Hidrocloruro</p>	541
"A64"	 <p data-bbox="598 2016 734 2047">Hidrocloruro</p>	517

(continuación)

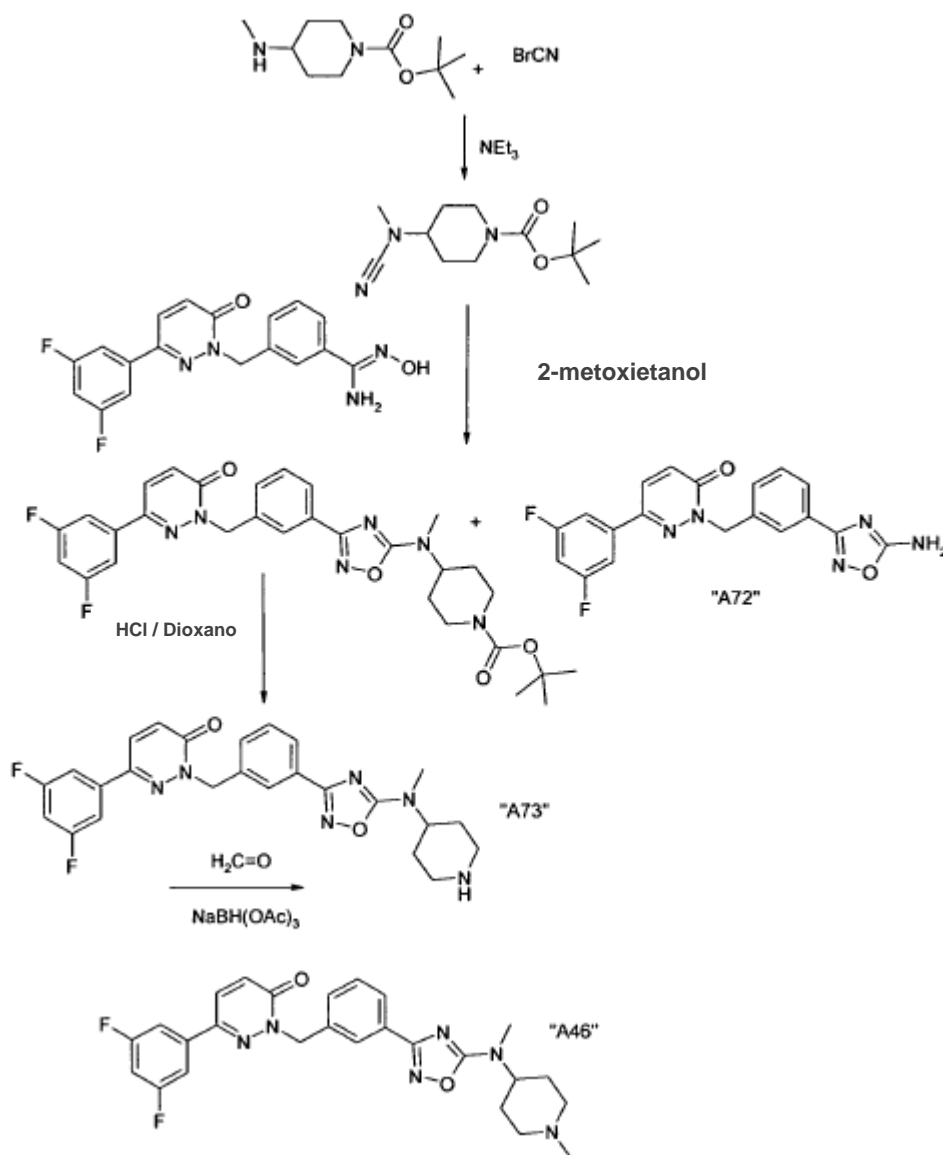
Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A65"		501
"A66"		404
"A67"	 <p data-bbox="612 1070 746 1099">Hidrocloruro</p>	479
"A68"	 <p data-bbox="612 1391 746 1420">Hidrocloruro</p>	511
"A69"	 <p data-bbox="612 1682 746 1711">Hidrocloruro</p>	497
"A70"	 <p data-bbox="628 1989 730 2018">Formiato</p>	487

(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A71"	 <p data-bbox="762 613 900 645">Hidrocloruro</p>	479
"A71a"	<p data-bbox="325 674 1342 734">2-(3-{5-[(1-etil-piperidin-4-il)-metil-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-6-(3,4,5-trifluorfenil)- 2H-piridazin-3-ona</p>  <p data-bbox="762 987 900 1019">Hidrocloruro</p>	525
"A71b"	<p data-bbox="325 1043 1342 1104">6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[(1-etil-piperidin-4-il)-metil-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)- 2H-piridazin-3-ona</p>  <p data-bbox="762 1357 900 1388">Hidrocloruro</p>	507
"A71c"	<p data-bbox="293 1413 1369 1473">6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)metil-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3- il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p> 	

Ejemplo 20

5 La producción de 2-[3-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A72"), 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(metil-piperidin-4-il-amino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A73") y de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)- 2H-piridazin-3-ona ("A46"; producción alternativa) se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



20.1 Una solución de 17.1 g (80.0 mmol) de 1-boc-4-metilaminopiperidina mantenida a 0° y 11.1 ml (80.0 mmol) de trietilamina en 160 ml de THF se mezcla en porciones mediante agitación con 8.74 g (80.0 mmol) de bromuro de cianógeno. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El precipitado producido se succiona y se lava con terc.-butil.metil-éter. El filtrado se evapora. El residuo, un aceite que cristaliza lentamente, se hace hervir con petroleter y se enfría. El precipitado se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 4-(ciano-

5

metil-amino)-piperidina-1-ácido carboxílico- terc.- butil-éster como cristales incoloros; ESI 240.

Una suspensión de 5.35 g (15.0 mmol) de N-hidroxi-3-[6-oxo-3-(3,5-difluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]- benzamidina (para la producción, véase el ejemplo 2) en 30 ml de 2-metoxietanol se mezcla con 4.31 g (18.0 mmol) de 4-(ciano-

10

metil-amino)- piperidina-1-ácido carboxílico- terc.- butil-éster y se agita 3 días a una temperatura de 120° C. Se deja enfriar, la mezcla de reacción se succiona y el residuo se lava con diclorometano. El residuo se seca en vacío: 2-[3-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A72") como cristales rojizos; ESI 382.

El filtrado se mezcla con diclorometano y HCl 1N. La fase orgánica se separa, se lava con NaOH 1 N y con agua, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con ácido

15

carboxílico- terc.- butil-éster como eluyente: 4-[(3-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil-amino]-piperidin-1-ácido carboxílico- terc.- butil-éster como aceite amarroado; ESI 579.

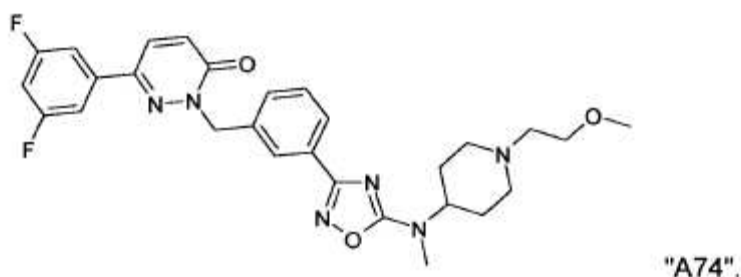
Una solución de 1.25 g (2.17 mmol) de 4-[(3-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil-amino]-piperidin-1-ácido carboxílico- terc.- butil-éster en 2 ml de dioxano se mezcla con 2 ml de 4 N HCl en dioxano y se deja 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y

acetato de etilo. La fase orgánica es separada. La fase acuosa es llevada a un valor pH de 14 con 1 N NaOH y es extraída dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada:

6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(metil-piperidin-4-il-amino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A73") como cristales levemente amarillentos; ESI 479.

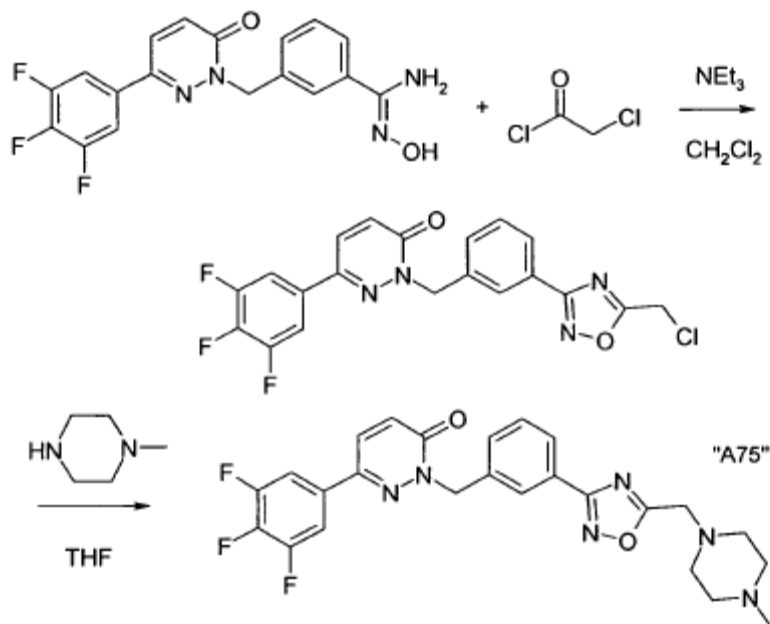
- 5 Una suspensión de 450 mg (0.93 mmol) de "A73" en 1.8 ml de una solución acuosa de formaldehído al 37 % en peso se mezcla con 848 mg (4.0 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, de forma sucesiva, se mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y sosa cáustica acuosa al 15 % en peso y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(3,5-difluor-fenil)2-(3-{5-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil)- 2H-piridazin-3-ona ("A46") como cristales incoloros; ESI 493.

De forma análoga se obtiene "A74", hidrocloreto, ESI 537,



Ejemplo 21

- 15 La producción de 2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluor-fenil)- 2H-piridazin-3-ona ("A75") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



- 20 21.1 A una suspensión de 1.13 g (3.00 mmol) de N-hidroxi-3-[6-oxo-3-(3,4,5-trifluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidina y 1.05 ml (7.54 mmol) de trietilamina en 10 ml de diclorometano se agrega a modo de goteo, mediante agitación, una solución de 712 mg (6.30 mmol) de cloruro de cloroacetilo en 1 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 5 días a temperatura ambiente. Se diluye con diclorometano, se lava con 1 N NaOH, 1 N HCl y agua. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en

una columna de silica gel con petroléter/acetato de etilo como eluyente: 2-[3-(5-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona como sustancia sólida amarillenta; ESI 433.

21.2 Una solución de 216 mg (0.50 mmol) de 2-[3-(5-clorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 2 ml de THF se mezcla con 100 mg (1.00 mmol) de 1-metilpiperazina y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuye entre diclorometano y agua. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo se hace hervir en terc.-butil.metil-éter, se enfría y se succiona. El residuo se lava con terc.-butil.metil-éter, se seca en vacío y se disuelve en 10 ml de 0.1 N ácido clorhídrico en 2- propanol. Después de un tiempo breve resulta un precipitado. El precipitado se succiona, se lava con terc.-butil.metil-éter y se seca en vacío: 2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A75") hidrocloreuro como cristales incoloros; ESI 497.

Ejemplo 22

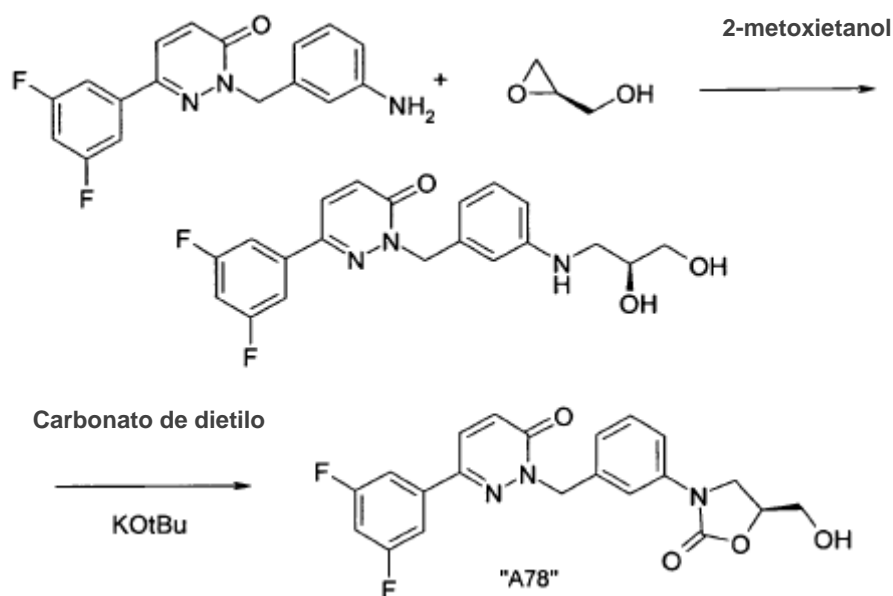
La producción de 2-[3-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A76"), ESI 453, se efectúa a partir de 2-[3-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y anhídrido trifluoroacético según S. Kitamura y otros, Chem. Pharm. Bull. 49(3), 268-277 (2001).

15 Ejemplo 23

La producción de 2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona ("A77"), ESI 385, se efectúa a partir de 2-[3-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona y trietilortoformiato según C. Ainsworth y otros, J. Med. Chem. 10, 208(1967).

Ejemplo 24

20 La producción de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2-[3-((S)-5-hidroxi-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A78") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



24.1 Una solución de 627 mg (2.00 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona (producida a través de la reacción de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona con 3-nitrobencil bromuro, de forma similar al ejemplo 1, con la hidrogenación subsiguiente con níquel Raney como catalizador) en 4 ml de 2-metoxietanol se mezcla con 0.138 ml (2.00 mmol) de (R)-glicidol y se calienta 18 horas a 120° C. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-((S)-2,3-dihidroxi-propil-amino)-bencil]-2H-piridazin-3-ona como aceite incoloro; ESI 388.

30 Una solución de 394 mg (1.02 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-((S)-2,3-dihidroxi-propil-amino)-bencil]-2H-piridazin-3-ona en 3 ml de carbonato de dietilo se mezcla con 7.0 mg (0.06 mmol) de terc. butanolato de potasio y se agita 3 horas a 110° C. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con

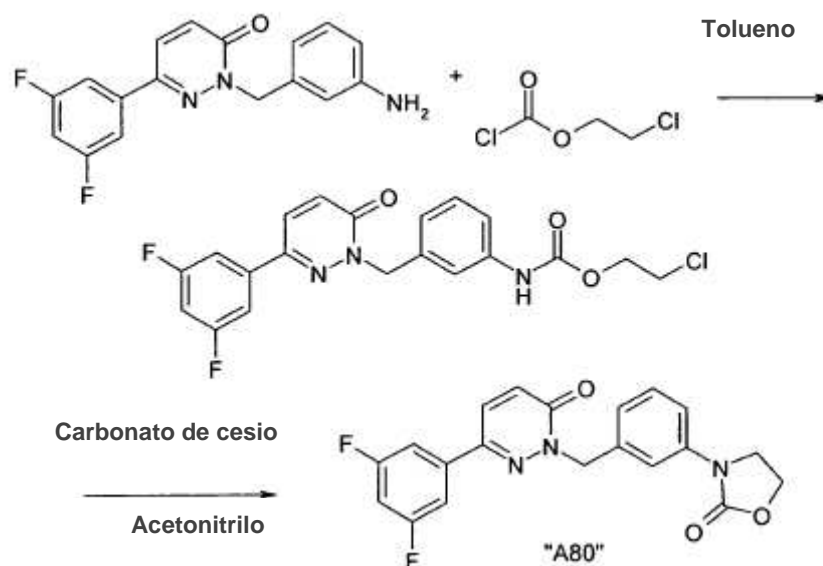
petroléter/acetato de etilo como eluyente: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-((S)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A78") como cristales amarillentos; ESI 414.

De forma análoga se obtiene el compuesto 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A79"), ESI 414.

5 Ejemplo 25

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A80") se efectúa de forma análoga al siguiente

Esquema

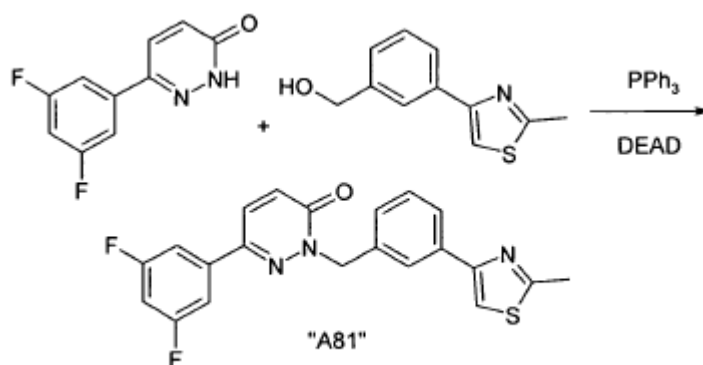


10 25.1 Una suspensión de 313 mg (1.00 mmol) de 2-(3-aminobencil)-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 4 ml de tolueno se mezcla con 0.155 ml (1.50 mmol) de 2-cloroetil-cloroformiato y se calienta 18 horas a 110°. Se deja enfriar, se succiona el precipitado producido y se lo lava con terc.-butil.metil-éter: El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: {3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-ácido carbámico-2-cloro etil éster como cristales incoloros; ESI 420.

15 Una solución de 373 mg (0.89 mmol) de {3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-ácido carbámico-2-cloro etil éster en 4 ml de acetonitrilo se mezcla con 579 mg (1.78 mmol) de carbonato de cesio y la suspensión resultante se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es filtrada y el residuo es lavado con acetonitrilo. El filtrado se evapora: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A80") como cristales incoloros; ESI 384.

20 Ejemplo 26

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A81") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



5 Una solución de 200 mg (0.96 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona, 296 mg (1.44 mmol) de [3-(2-metiltiazol-4-il)-fenil]-metanol y 378 mg (1.44 mmol) de trifetilfosfina en 25 ml de THF se mezcla a modo de goteo con 227 ml (1.44 mmol) de dietilazodicarboxilato, bajo refrigeración por hielo. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, se evapora y el residuo es cromatografiado con HPLC preparativo: 6-(3,5-difluorfenil)- 2-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A81") como cristales incoloros; ESI 396.

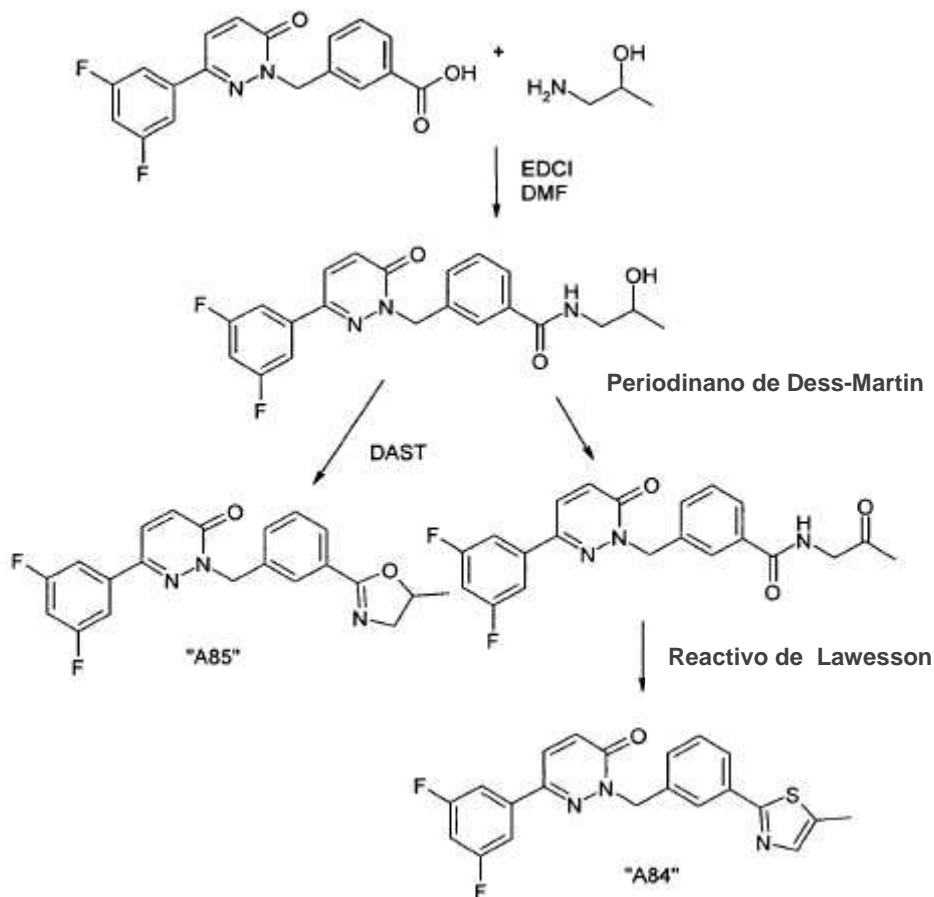
De forma análoga se obtienen los compuestos

6-(3-cianofenil)-2-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A82"), ESI 385;

10 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A83"), ESI 365 (el [3-(1H-imidazol- 2-il)-fenil]-metanol utilizado es producido a través de reducción de malanato de litio de 3-(1H-imidazol-2-il)-metil benzoato, que a su vez se produce de forma análoga a lo descrito por T. Mano y otros, Bioorg. Med. Chem. 11(18), 3879 (2003)).

Ejemplo 27

15 La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A84") y de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A85") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



Una solución de 685 mg (2.00 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-ácido benzoico y 156 μ l (2.00 mmol) de 1-amino-propan-2-ol en 4 ml de DMF se mezcla con 498 mg (2.60 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida-hidrocloruro y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agrega a 1 N HCl, el precipitado producido se succiona y se lava con agua. El residuo se seca en vacío: 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2-hidroxi-propil)-benzamida como cristales incoloros; ESI 400.

Una solución de 126 mg (0.32 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2-hidroxi-propil)-benzamida en 3 ml de diclorometano se enfría a -78° C y mediante agitación se agregan 46 μ l (0.35 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -78° C. Se agregan a continuación 34.8 mg (0.25 mmol) de carbonato de potasio, la mezcla de reacción se calienta hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con una solución saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A85") como sustancia sólida incolora; ESI 382.

Una solución de 280 mg (0.70 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2-hidroxi-propil)-benzamida en 5 ml de diclorometano se mezcla con 4.0 g de una solución al 15 % en peso de periodinano de Dess-Martin en diclorometano y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 5 ml de agua, 5 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 15 ml de una solución acuosa de sodio al 10 % en peso. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se succiona el precipitado producido. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora: 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2-oxo-propil)-benzamida como cristales incoloros; ESI 398.

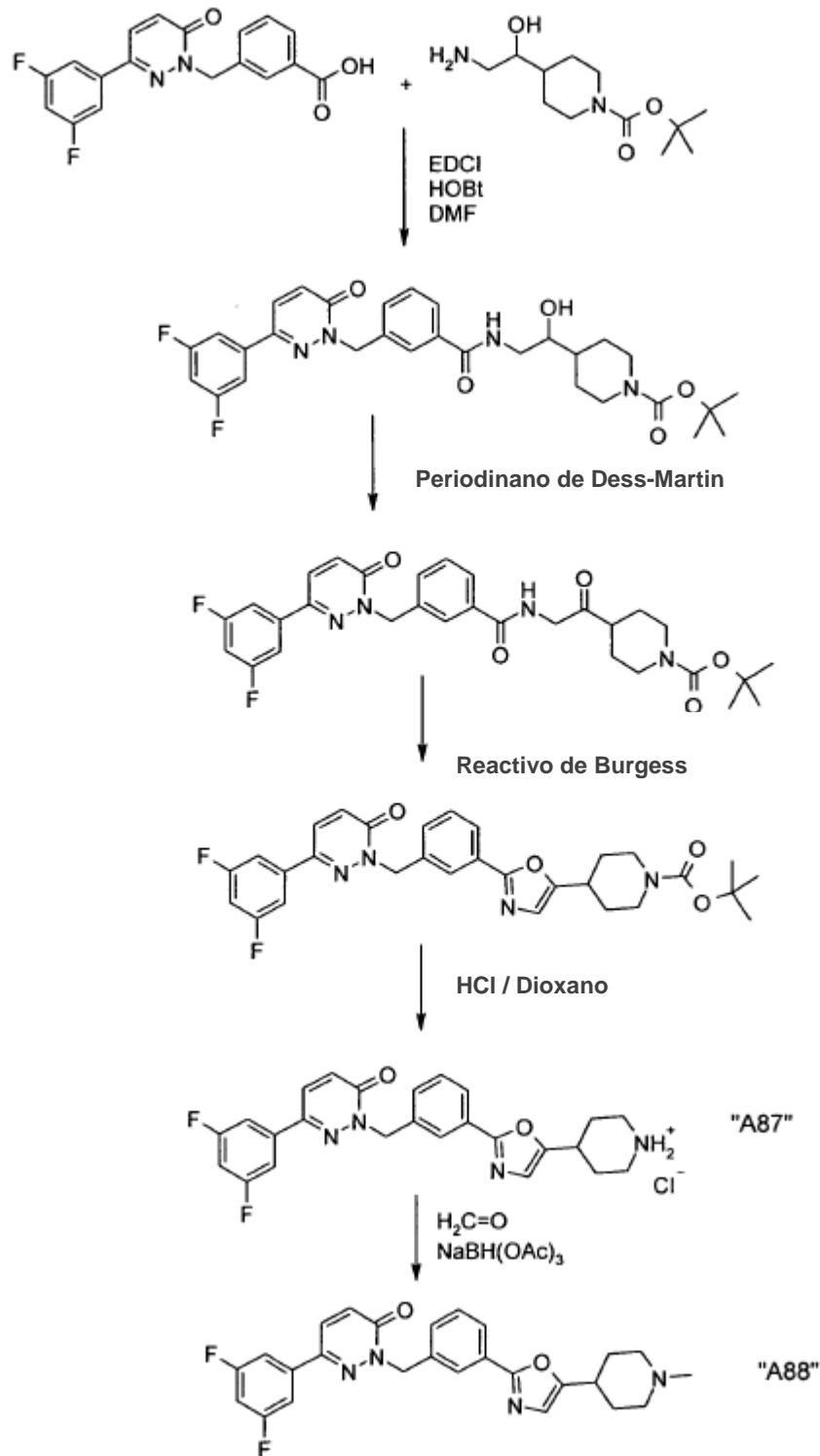
Una suspensión de 119 mg (0.30 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2-oxopropil)-benzamida y 60.7 mg (0.15 mmol) de 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditio-1,3,2,4-ditiofosfetano (reactivo de Lawesson) en 3 ml de tolueno se calienta durante 18 horas a 110° . Se deja enfriar y se agrega una solución saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente:

6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A84") como sustancia sólida amarillenta; ESI 396.

De forma análoga se obtiene el compuesto 6-(3-cloro-fenil)-2-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A86"), ESI 394.

5 **Ejemplo 28**

La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A87") y de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-oxazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A88") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



28.1 Una solución de 1.08 g (3.16 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-ácido benzoico y 771 mg (3.16 mmol) de 4-(2-amino-1-hidroxi-etil)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster (producido según la solicitud WO00/59502 o la solicitud WO2006/019768) en 20 ml de DMF se mezcla con 484 mg (3.16 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol-hidrato y 786 mg (4.10 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida-hidrocloruro y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoilamino}-1-hidroxi-etil)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster como sustancia sólida incolora; ESI 569.

5

5 28.2 Una solución de 1.14 g (2.00 mmol) de 4-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoilamino}-1-hidroxi-etil)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster en 15 ml de diclorometano se mezcla con 16.7 g de una solución al 15 % en peso de periodinano de Dess-Martin en diclorometano y se agita durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 15 ml de agua, 15 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 15 ml de una solución acuosa de sulfato de sodio al 10 % en peso. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se succiona el precipitado producido. La fase orgánica del filtrado se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora: 4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoilamino}-acetil)- piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster; ESI 567.

10 28.3 Una solución de 453 mg (0.8 mmol) de 4-(2-{3-[3-(3,5-difluor-fenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoilamino}-acetil)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster y 381 mg (1.60 mmol) de (metoxicarbonil-sulfamoil)-trietilamonio-betaína (reactivo de Burgess) en 5 ml THF se calienta durante 18 horas a 60° C. La mezcla de reacción se distribuye entre diclorometano y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se evapora, y el residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}- oxazol-5-il)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster como cristales incoloros; ESI 549.

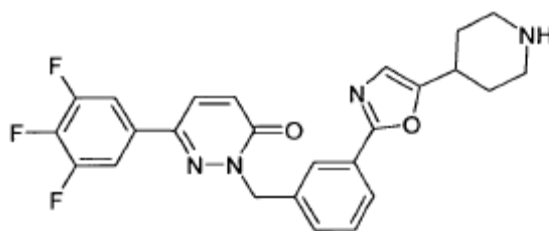
20 28.4 237 mg (0.43 mmol) de 4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-oxazol-5-il)-piperidin- 1-ácido carboxílico terc.- butil-éster se disuelven en 1.5 ml de 4 N HCl en dioxano y se dejan 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado producido se succiona, se lava con dioxano y terc.-butil.metil-éter y se seca en vacío: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A87") hidrocloreto como cristales incoloros; ESI 449; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 1.84 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.15 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.36 (tt, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.88 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.72 (m, 1 H), 9.00 (m, 1H).

25 28.5 Una solución de 80.3 mg (0.17 mmol) de 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona hidrocloreto en 1.5 ml de solución acuosa de formaldehído al 37 % en peso se mezcla con 148 mg (0.66 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con una solución saturada de bicarbonato de sodio y sosa cáustica acuosa al 15 % en peso y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo se hace hervir con terc.-butil.metil-éter, se deja enfriar, se succiona y se seca en vacío: 6-(3,5-difluorfenil)-2-{3-[5-(1-metilpiperidin-4-il)-oxazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A88") como cristales incoloros; ESI 463;

30 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 1.63 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.00 (d, J = 1Hz, 1H), 7.14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.35 (tt, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 2 Hz, 1 H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.15 (d, J = 10 Hz, 1H).

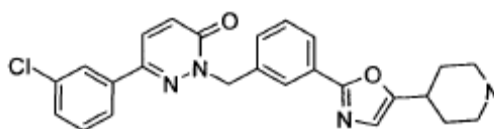
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

2-[3-(5-piperidin-4-il-oxazol-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A89"), ESI 467,



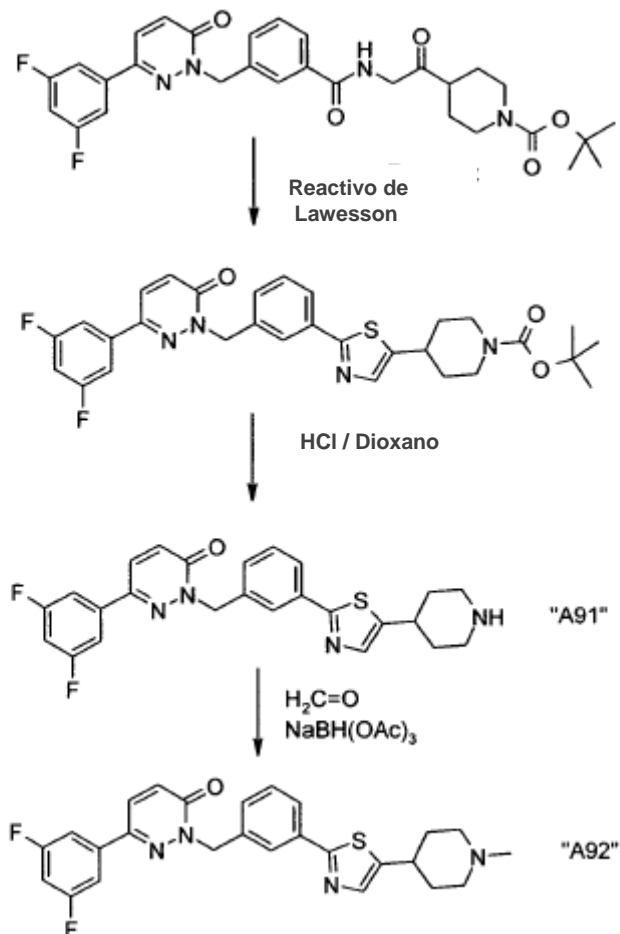
35

2-[3-(5-piperidin-4-il-oxazol-2-il)-bencil]-6-(3-cloro-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A90"),



Ejemplo 29

La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A91") y de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-tiazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A92") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



5 29.1 Una suspensión de 1.90 g (3.36 mmol) de 4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzoilamino}- acetil)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster y 681 mg (1.68 mmol) de 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiazofosfetano (reactivo de Lawesson) en 6 ml de tolueno se calienta durante 18 horas a 110° C. Se deja enfriar y se agrega una solución saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-tiazol-5-il)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster como aceite amarillo amarillado; ESI 565.

10 29.2 1.13 g (0.43 mmol) de 4-(2-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-tiazol-5-il)-piperidin-1-ácido carboxílico terc.- butil-éster se disuelven en 12 ml de 4 N HCl en dioxano y se dejan 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y acetato de etilo. La fase orgánica es separada. La fase acuosa se alcaliniza con sosa cáustica acuosa al 15 % en peso y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en una columna de silica gel con diclorometano/metanol: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A91") como cristales amarillentos; ESI 465;

15 ¹H- NMR (d₆- DMSO): δ[ppm] = 1.54 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.36 (tt, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 10 Hz, 1H).

20 De forma análoga al ejemplo 28.5, 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona se hace reaccionar con formaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio para formar 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(1-metilpiperidin-4-il)-tiazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A92"), ESI 479.

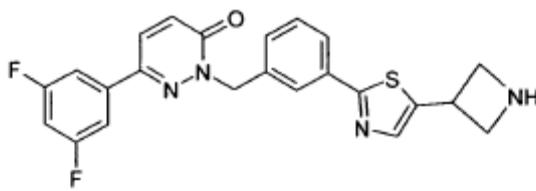
25 Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

2-[3-(5-piperidin-4-il-tiazol-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A93") formiato, ESI 483;

6-(3-cloro-fenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A94") formiato, ESI 464;

6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-piperidin-3-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A96") hidrocloreto, ESI 465;

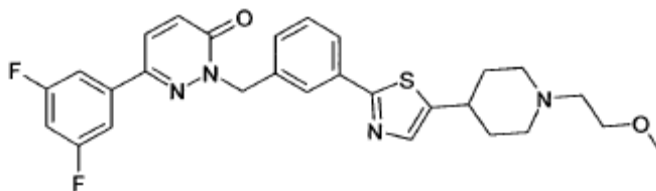
2-[3-(5-azetidín-3-il-tiazol-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona ("A97")



5

6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-piperidin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A98"), trifluoracetato, ESI 479;

6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-[5-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A99"), hidrocloreto, ESI 523,

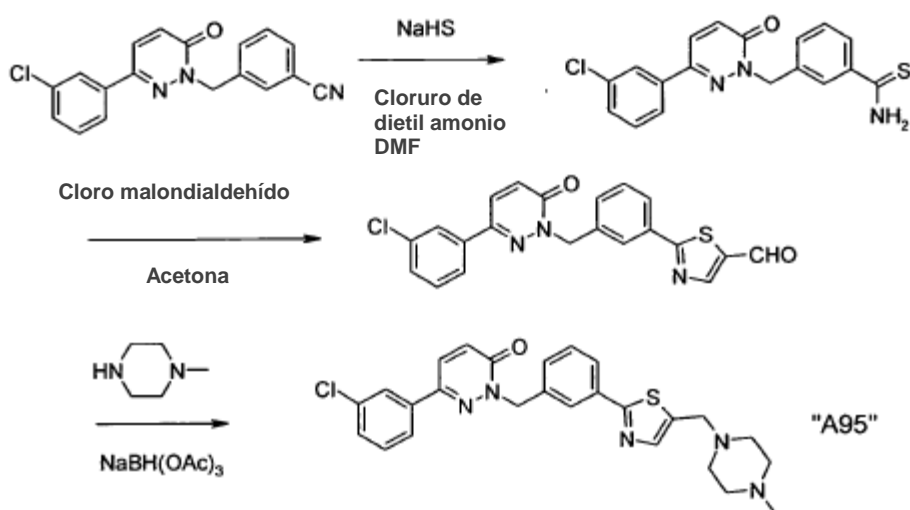


10 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-tiazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A99a");

6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-pirrolidin-2-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A100").

Ejemplo 30

La producción de 6-(3-cloro-fenil)-2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A95") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



15

30.1 Una solución de 4.56 g (13.9 mmol) de 3-[3-(3-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzonitrilo en 10 ml de DMF se mezcla con 3.44 g (41.7 mmol) de hidrosulfuro de sodio - hidrato y 4.57 g de cloruro de dietilamonio y la suspensión resultante se agita bajo nitrógeno durante 18 horas a 55° C. Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente se agregan 30 ml de agua. El precipitado producido se succiona, se lava con agua y se seca en vacío: 3-[3-(3-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-tiobenzamida como cristales amarillos; ESI 356.

20

30.2 Una suspensión de 3.97 g (10.6 mmol) de 3-[3-(3-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-tiobenzamida y 1.55 g (13.8 mmol) de cloro malondialdehído en 22 ml de acetona se calienta al punto de ebullición durante 5 horas mediante agitación. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se seca en vacío: 2-{3-[3-(3-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-tiazol-5-carbaldehído como vidrio marrón, el cual se utiliza en la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional.; ESI 408.

30.3 Una solución de 527 mg (aproximadamente 1.0 mmol) de 2-{3-[3-(3-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-tiazol-5-carbaldehído y 128 mg (1.3 mmol) de 1-metilpiperazina cruda en 4 ml de diclorometano se mezcla con 60 mg (1.0 mmol) de ácido acético y 320 mg (1.51 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con 1 N NaOH y la fase orgánica se separa. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(3-clorofenil)-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A95") como cristales amarillos ocre; ESI 493.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

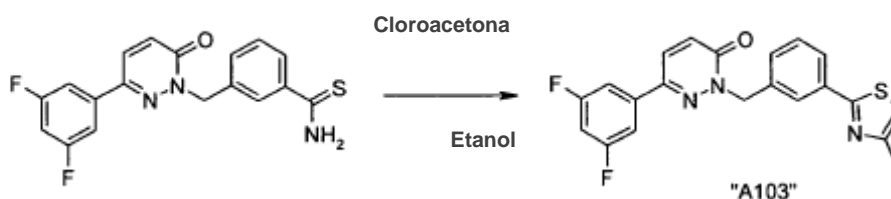
6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A101"), ESI 494;

15 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A102"), ESI 481.

Ejemplo 31

La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A103") se efectúa de forma análoga al siguiente

Esquema



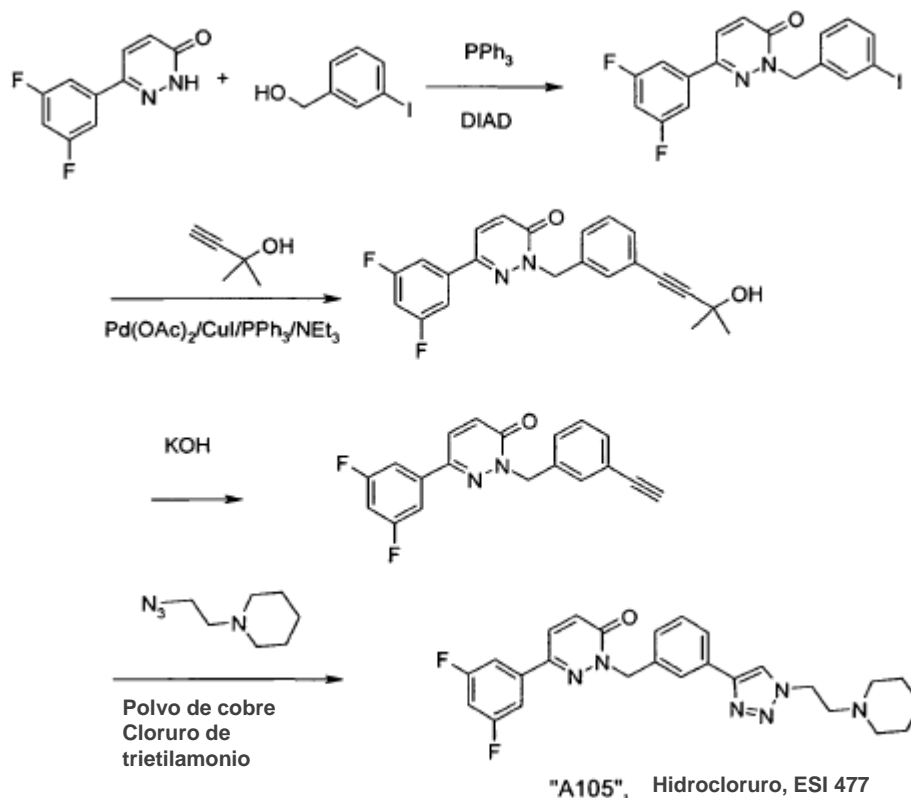
20 Una solución de 179 g (0.50 mmol) de 3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-tiobenzamida en 3 ml de etanol se mezcla con 60 µl de cloroacetona y se calienta 5 horas al punto de ebullición. La mezcla de reacción se evapora y el residuo es cromatografiado en una columna de sílica gel con diclorometano/metanol como eluyente: 6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A103") como sustancia sólida amarillenta; ESI 396.

De forma análoga se obtiene el compuesto

6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-tiazol-2-il-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A104"), ESI 382.

Ejemplo 32

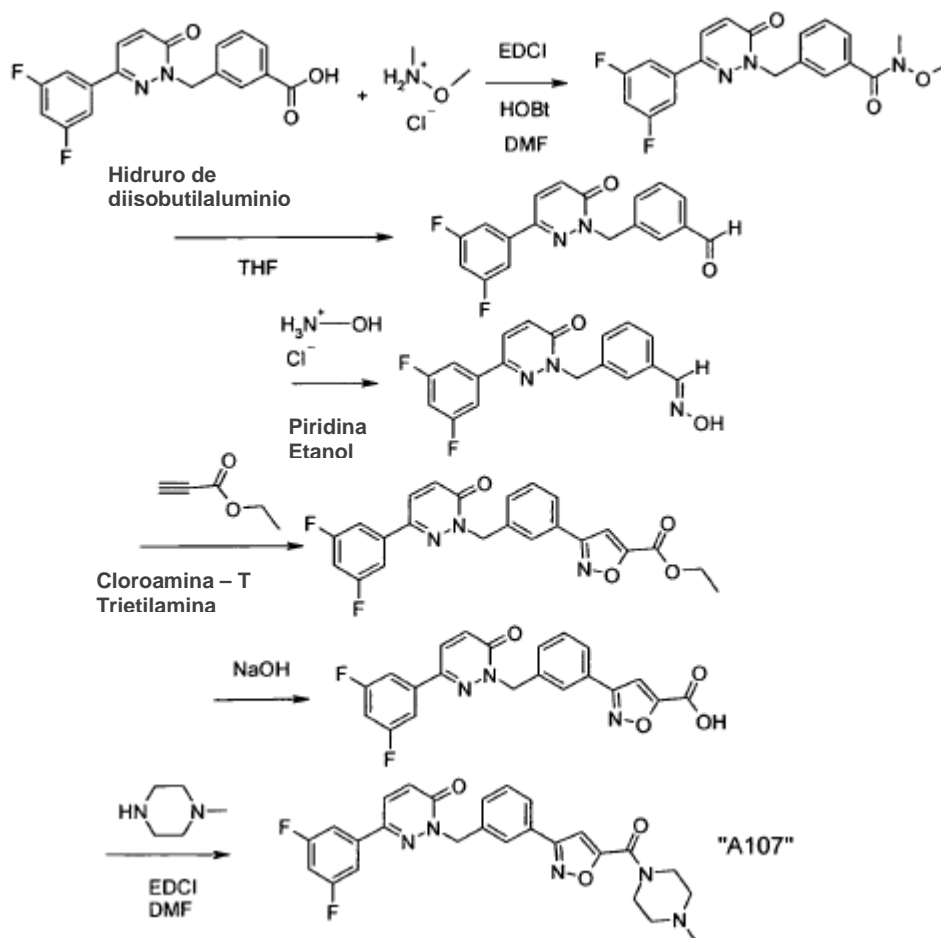
30 La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A105") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



De forma análoga se obtiene el compuesto 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A106"), ESI 479.

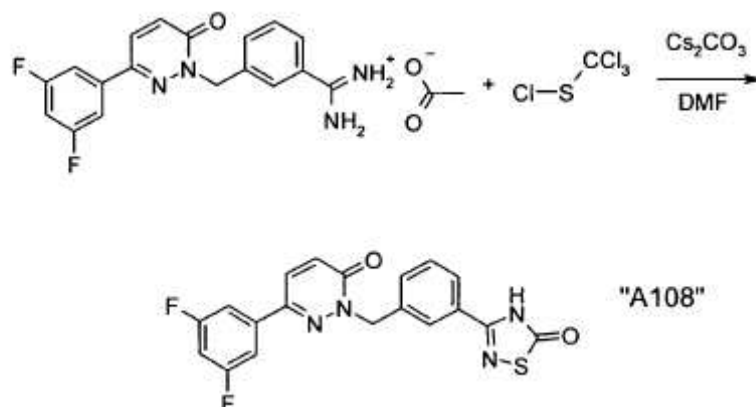
Ejemplo 33

- 5 La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-isoxazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona ("A107") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



Ejemplo 34

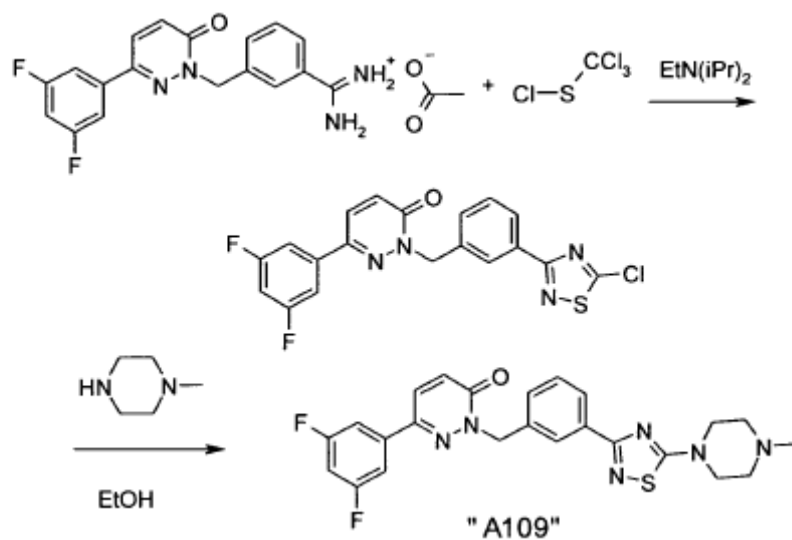
La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin- 3-ona ("A108"), ESI 399, se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



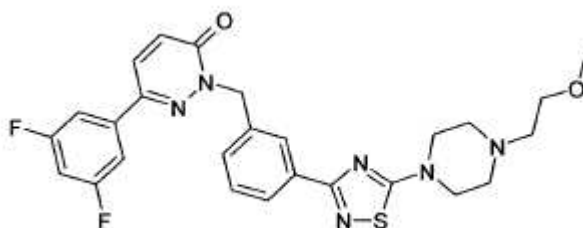
5

Ejemplo 35

La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin- 3-ona ("A109") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema

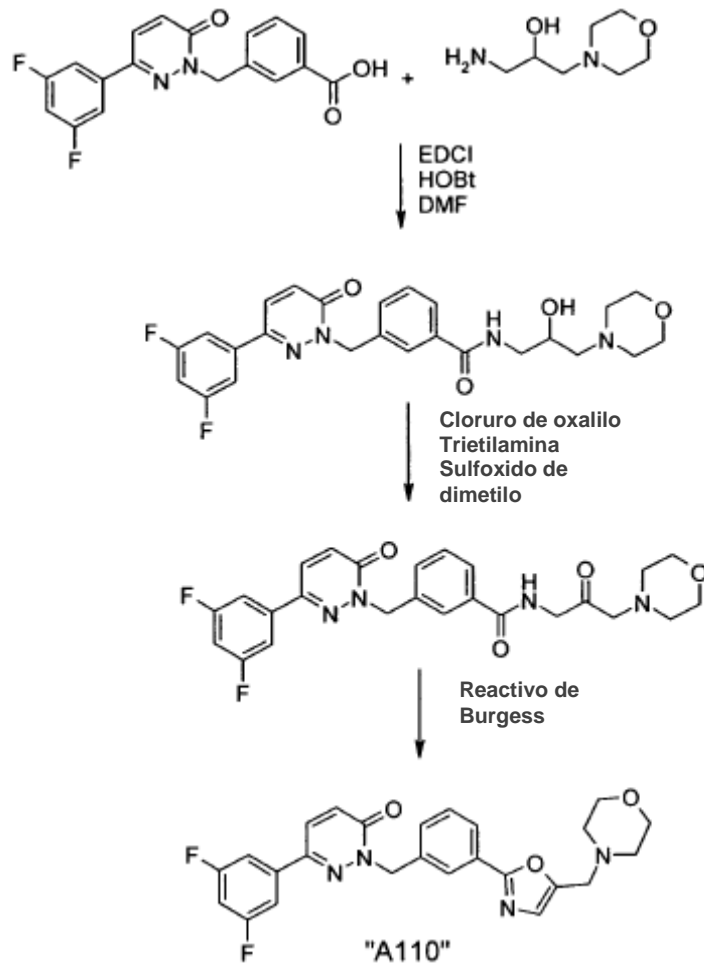


De forma análoga se obtiene el compuesto 6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-bencil)-2H-piridazin-3(1H)-ona, hidrocloreto ESI 525



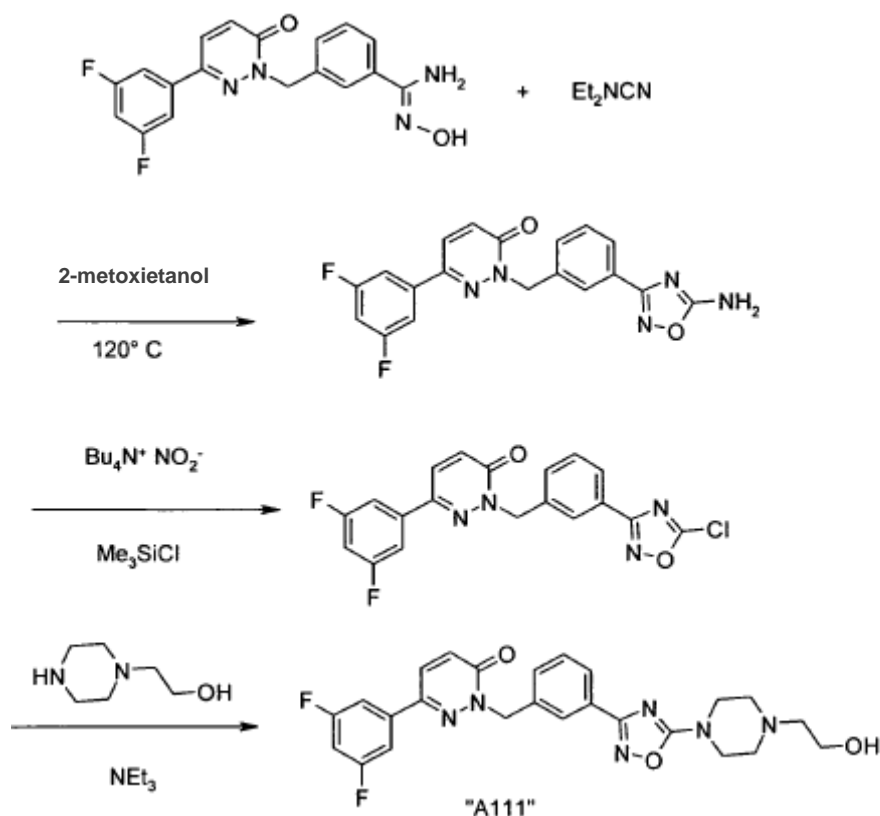
5 Ejemplo 36

La producción de 6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3(1H)-ona ("A110"), ESI 465, se efectúa de forma análoga al siguiente esquema



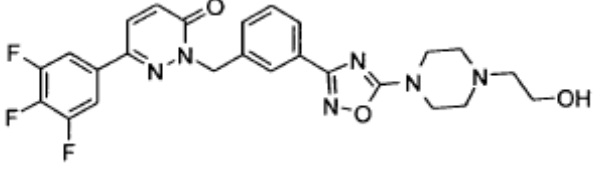
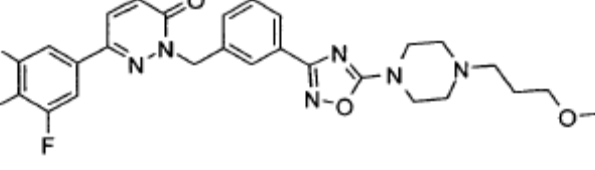
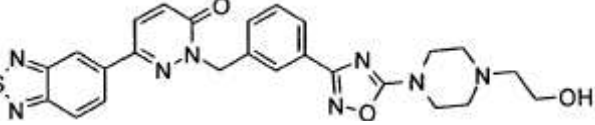
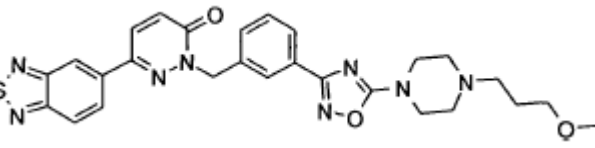
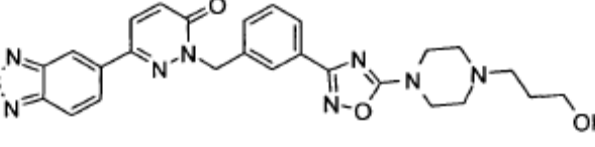
Ejemplo 37

La producción de 6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-{5-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona ("A111") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



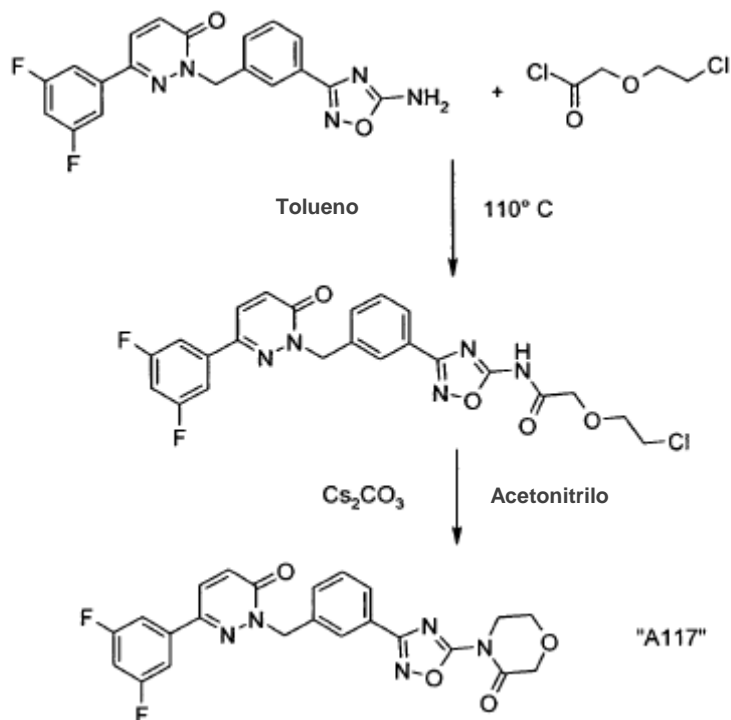
- 37.1 Una suspensión de 5.35 g (15.0 mmol) de N-hidroxi-3-[6-oxo-3-(3,5-difluorfenil)-6H-piridazin-1-ilmetil]-benzamidina en 30 ml de 2-metoxietanol se mezcla con 1.77 g (18.0 mmol) de dietilcianamida y se agita 18 horas a una temperatura de 120°. Se deja enfriar, la mezcla de reacción se succiona y el residuo se lava con diclorometano. El residuo se seca en vacío: 2-[3-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]- 6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona como cristales rojizos; ESI 382.
- 37.2 Una suspensión de 381 mg (1.00 mmol) de 2-[3-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)- 2H-piridazin-3-ona en 5 ml de diclorometano se mezcla con 1.14 ml (9.00 mmol) de trimetilclorosilano. Mediante agitación, a temperatura ambiente, a esa suspensión se agrega a modo de goteo una solución de 865 mg (3.00 mmol) de tetrabutil nitrito de amonio en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se filtra después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente. El filtrado se distribuye entre una solución diluida de bicarbonato sodio y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. Se obtiene 2-[3-(5-cloro-[1,2,4]oxadiazol- 3-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)-2H-piridazin-3-ona como aceite amarillento, el cual se utiliza para la siguiente reacción sin purificarse de forma adicional; ESI 401.
- 37.3 Una solución de 260 mg (aproximadamente 0.32 mmol) de 2-[3-(5-cloro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)- 2H-piridazin-3-ona cruda en 1 ml de THF se mezcla con 63.3 mg (0.49 mmol) de hidroxietilpiperazina y 39 mg (0.40 mmol) de trietilamina y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con una solución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. La fase acuosa se separa, y la fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca mediante sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica a través de HPLC preparativo. Las fracciones que contienen el producto se mezclan con 0.3 ml 1 N HCl y se liofilizan: 6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-{5-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona hidrocloreuro como cristales incoloros; ESI 496.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A112"		
"A113"		
"A114"		
"A115"		
"A116"		

Ejemplo 38

5 La producción de 4-(3-(3-(3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil)-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-morfolin-3-ona ("A117") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



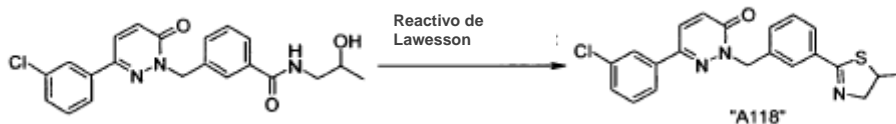
38.1 Una suspensión de 381 mg (1.00 mmol) de 2-[3-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluorfenil)- 2H-piridazin-3-ona en 2 ml de tolueno se mezcla con 252 mg (1.60 mmol) de (2-cloroetoxi)-acetilcloruro y se agita 40 horas a una temperatura de 110°. La mezcla de reacción se deja enfriar, se diluye con petroleter y se succiona. El residuo se recristaliza desde acetonitrilo: 2-(2-cloroetoxi)-N-(3-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo- 6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetamida como cristales amarillos ocre; ESI 502.

38.2 Una suspensión de 390 mg (0.70 mmol) de 2-(2-cloroetoxi)-N-(3-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin- 1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetamida (aproximadamente al 90 % en peso) y 228 mg (0.70 mmol) de carbonato de cesio en 2 ml de acetonitrilo y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y el precipitado producido se succiona. El residuo se seca y se recristaliza desde acetonitrilo:

4-(3-{3-[3-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-morfolin-3-ona como cristales incoloros; ESI 466.

Ejemplo 39

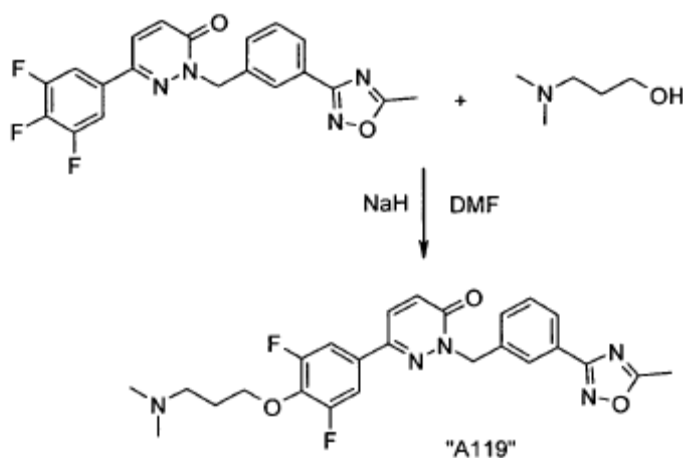
La producción de 6-(3-clorofenil)-2-[3-(5-metil-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A118") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



Una suspensión de 203 mg (0.51 mmol) de 3-[3-(3-clorofenil)-6-oxo-6H-piridazin-1-ilmetil]-N-(2-hidroxipropil)-benzamida (producción análoga al ejemplo 27) y 106 mg (0.261 mmol) de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo- 1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson) en 2 ml de tolueno se calienta al punto de ebullición durante 18 horas. La mezcla de la reacción se distribuye entre una solución saturada de bicarbonato sodio y diclorometano. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio y es evaporada. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo: 6-(3-clorofenil)-2-[3-(5-metil-4,5-dihidro-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona como sustancia sólida amarilla; ESI 396.

Ejemplo 40

La producción de 6-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-3,5-difluorfenil]-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona ("A119") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



- 5 Una solución de 200 mg (0.50 mmol) de 2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona en 10 ml de DMF se mezcla bajo argón con 40.3 mg (1.01 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en peso, en aceite de parafina) y se agita 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se agregan 118 μ l (1.01 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-propanol y la mezcla se agita tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca en hielo y se extrae con etilacetato. La fase orgánica es secada mediante sulfato de sodio, evaporada y purificada con HPLC preparativo: 6-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-3,5-difluorfenil]-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona trifluoracetato como vidrio incoloro; ESI 482.
- 10

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº	Nombre y/o estructura	ESI
"A120"		
"A121"		
"A122"		

Datos farmacológicos

Inhibición de quinasa met

Tabla 1

Nº del compuesto	IC ₅₀	IC ₅₀
	(ensayo de enzima)	(ensayo de célula)
"A1"	A	
"A11"	A	
"A12"	A	
"A13"	A	
"A20"	A	
"A21"	A	
"A22"	A	
"A33"	A	
"A46"	A	
"A48"	A	
"A50"	A	
"A88"	A	
"A91"		A
"A111"		A
"A123"		A

IC₅₀: 10 nM - 1 µM = A

1 µM - 10 µM = B

> 10 µM = C

5

Los siguientes ejemplos hacen referencia a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

10 Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 N de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en viales para inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos viales se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de componente activo.

Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula I se funde 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 componente activo.

15 **Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución a partir de 1 g de una sustancia activa 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 doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8; se completa 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

5 **Ejemplo D: Pomada**

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

Ejemplo E: Comprimidos

10 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa 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 es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

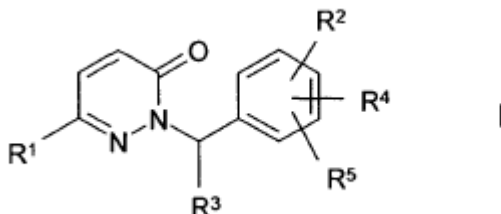
15 2 kg de sustancia activa de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

20 Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de componente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 R¹ representa Ar o Het,

R² representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático de cinco miembros con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser no sustituido o mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, S[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, NHCON(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CON(R³)₂, ONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, CONR³[C(R³)₂]_nHet¹, COHet¹, COA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

10 R³ representa H o A,

R⁴, R⁵, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, Hal, A, OR³, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂ ó S(O)_mA,

15 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,

en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, Cl y/o Br,

y/o en donde uno o dos grupos CH₂ pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO₂ y/o por grupos CH=CH,

o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

20 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, o tri- sustituido por Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_n-Het¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹ y/o COA,

25 Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear, binuclear o trinuclear con 1 a 4 átomos de N, O o S no sustituido o mono- di- o tri- sustituido por Hal, A, OR³, N(R³)₂, SR³, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, SO₂N(R³)₂, S(O)_mA, CO-Het¹, Het¹, O[C(R³)₂]_nN(R³)₂, O[C(R³)₂]_nHet¹, NHCOOA, NHCON(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCOO[C(R³)₂]_nHet¹, NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, NHCONH[C(R³)₂]_nHet¹, OCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂, OCONH[C(R³)₂]_nHet¹, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

30 Het¹ representa un heterociclo saturado o aromático mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di-sustituido por A, OA, OH, Hal, (CH₂)_nN(R³)₂, (CH₂)_nOR³, (CH₂)_nHet² y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Het² representa pirrolidino, piperidino o morfolino,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2, 3 ó 4,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,

5 en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o Cl,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde

Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, CN y/o por S(O)_mA,

10 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

Het representa un heterociclo aromático mononuclear o binuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal,

15 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

Het representa tiazolilo, piridilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o benzo[1,3]dioxolilo,

20 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

25 R² representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático de cinco miembros con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, que puede ser no sustituido o mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

30 R² representa un heterociclo seleccionado del grupo [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, oxazolilo, dihidrooxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, dihidrotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, el cual puede ser mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -NR³Het¹, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

35 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

R⁴, R⁵ representan H,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, en donde
- R^3 representa H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc. -butilo,
- así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
- 5 10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-9, en donde
- R^1 representa 4-fluorfenilo, 3,5-difluorfenilo, 3,4-difluorfenilo, 3,4,5-trifluorfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilsulfonilfenilo, piridilo, benzo[1,3]dioxolilo o benzo[1,2,5]tiadiazolilo,
- así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
- 10 11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10, en donde
- Het¹ representa un heterociclo saturado o aromático mononuclear con 1 a 2 átomos de N y/o de O que puede ser mono- o di-sustituido por A, $(CH_2)_nHet^2$, $(CH_2)_nN(R^3)_2$ y/o $(CH_2)_nOR^3$,
- así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
- 15 12. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-11, en donde
- Het¹ representa piperidin-1-il, pirrolidin-1-il, morfolin-4-il, piperazin-1-il, 1,3-oxazolidin-3-il, imidazolidinil, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, [1,4]diazepanilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden ser mono- o di-sustituidos por $(CH_2)_nHet^2$, $(CH_2)_nN(R^3)_2$ y/o $(CH_2)_nOR^3$,
- así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.
- 20 13. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-12, en donde
- R^1 representa Ar o Het,
- R^2 representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático de cinco miembros con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o de S, que puede ser no sustituido o mono- o di- sustituido por Hal, A, $(CH_2)_nOR^3$, $N(R^3)_2$, SR^3 , Het¹, $-[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $-[C(R^3)_2]_nHet^1$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $-NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $-NR^3[C(R^3)_2]_nHet^1$, $-NR^3Het^1$, COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- R^3 representa H o A,
- R^4 , R^5 representan H,
- A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,
- 30 en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o Cl,
- Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, CN y/o por $S(O)_m A$,
- Het representa un heterociclo aromático mononuclear o binuclear con 1 a 3 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal,
- 35 Het¹ representa un heterociclo mononuclear saturado o aromático con 1 a 2 átomos de N y/o de O, el cual puede ser mono- o di- sustituido por A, $(CH_2)_nHet^2$, $(CH_2)_nN(R^3)_2$ y/o $(CH_2)_nOR^3$,
- Het² representa pirrolidino, piperidino o morfolino,
- Hal representa F, Cl, Br o I,
- m representa 0, 1 ó 2,

n representa 1, 2, 3 ó 4,

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

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

5 R¹ representa Ar o Het,

10 R² representa un heterociclo seleccionado del grupo [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, oxazolilo, dihidrooxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, dihidrotiazolilo, oxazolidinilo, el cual puede ser mono- o di- sustituido por Hal, A, (CH₂)_nOR³, N(R³)₂, SR³, Het¹, -[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -[C(R³)₂]_nHet¹, S[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂, -NR³[C(R³)₂]_nHet¹, -COHet¹ y/o =O (oxígeno de carbonilo),

R³ representa H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc. -butilo,

R⁴, R⁵ representan H,

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,

en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o Cl,

15 Ar representa fenilo no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por Hal, CN y/o por S(O)_mA,

Het representa tiazolilo, tienilo, piridilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo o benzo[1,3]dioxolilo,

Het¹ representa piperidin-1-il, pirrolidin-1-il, morfolin-4-il, piperazin-1-il, 1,3-oxazolidin-3-il, imidazolidinil, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, [1,4]diazepanilo, furanilo o piridilo, donde los radicales también pueden ser mono- o di-sustituidos por (CH₂)_nHet², (CH₂)_nN(R³)₂ y/o (CH₂)_nOR³,

20 Het² representa pirrolidino, piperidino o morfolino,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 0, 1 ó 2,

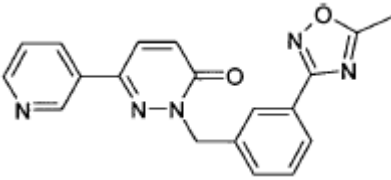
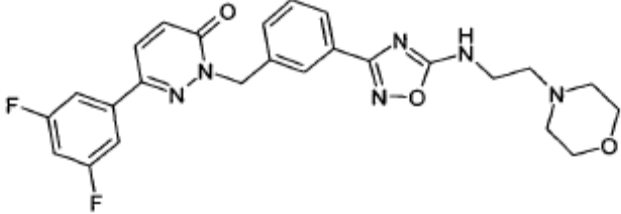
n representa 1, 2, 3 ó 4,

25 así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

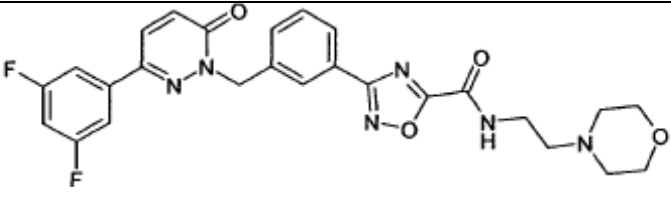
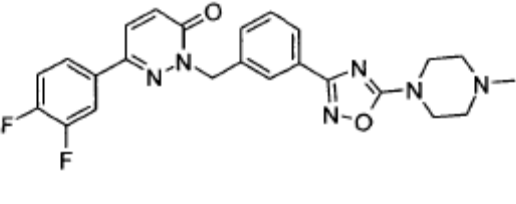
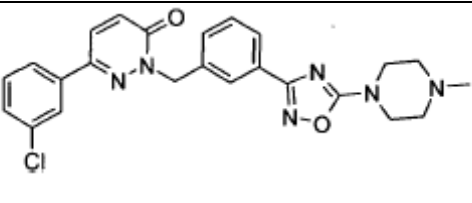
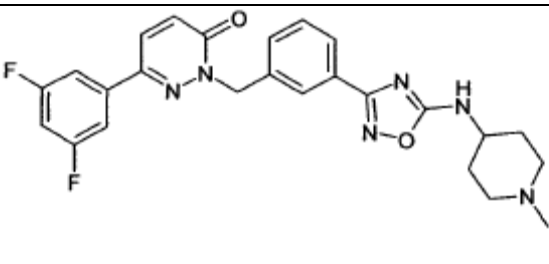
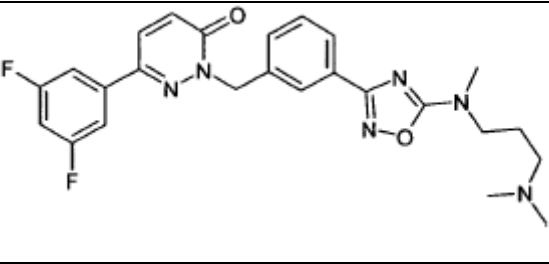
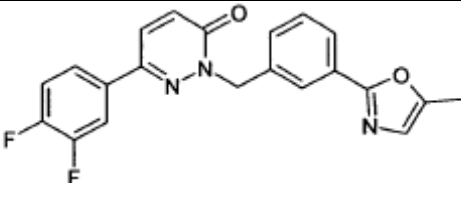
15. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Nº	Estructura y/o nombre
"A1"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A2"	2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluorfenil)-2H-piridazin-3-ona
"A3"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A4"	6-(4-fluor-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona

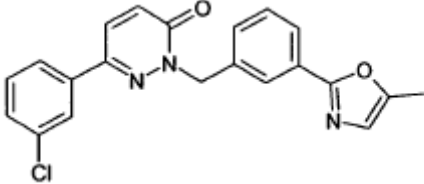
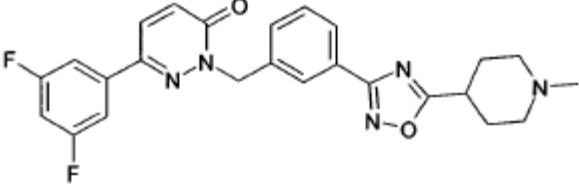
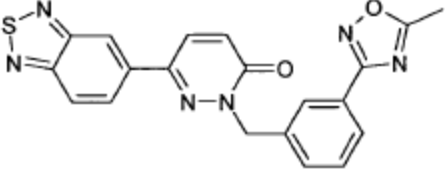
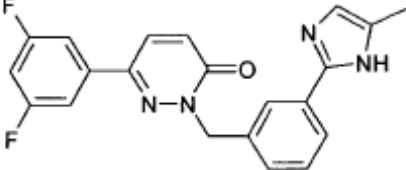
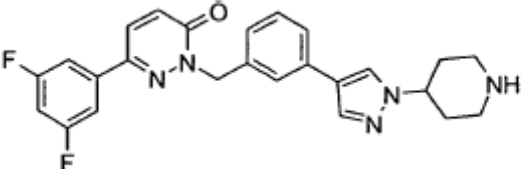
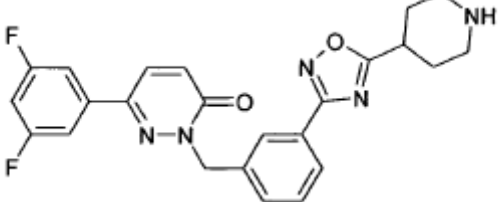
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A5"	2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-piridin-3-il-2H-piridazin-3-ona 
"A6"	6-(3-cloro-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A7"	6-(3-ciano-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A8"	6-(4-ciano-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A9"	6-(4-metilsulfonil-fenil)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A10"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A11"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-etilamino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A12"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(3-dimetilamino-propilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A13"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-metil-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A14"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A15"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A16"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(2-morfolin-4-il-etilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A 17"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A18"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-tioxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A19"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(3-dimetilamino-propilsulfanil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A20"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A21"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A22"	

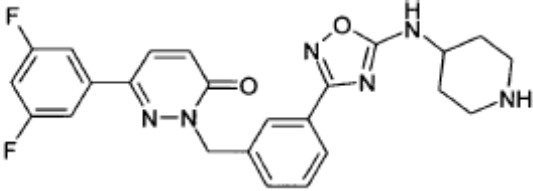
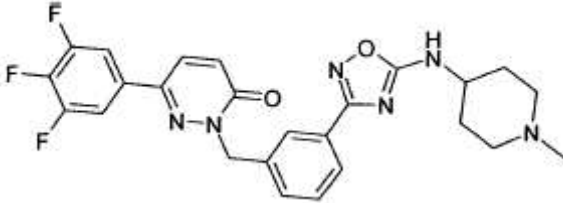
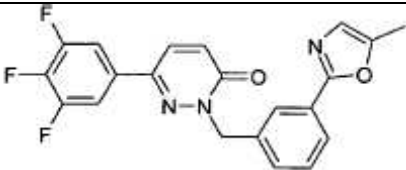
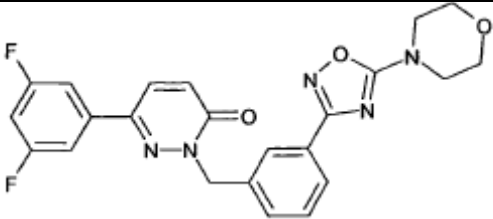
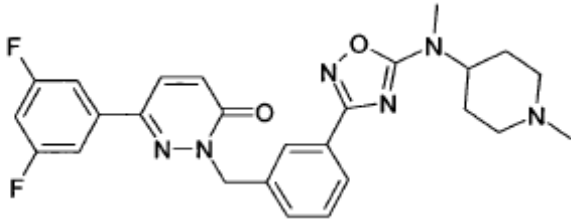
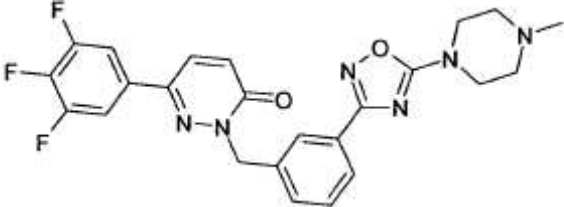
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A23"	
"A24"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-piperazin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A25"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[4-(3-dimetilamino-propil)-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]- 2H-piridazin-3-ona
"A26"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A27"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-[5-(2-dimetilamino-etilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil]- 2H-piridazin-3-ona
"A28"	
"A29"	
"A30"	
"A31"	
"A32"	

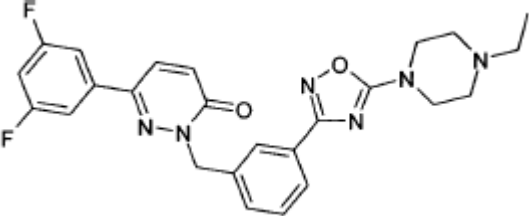
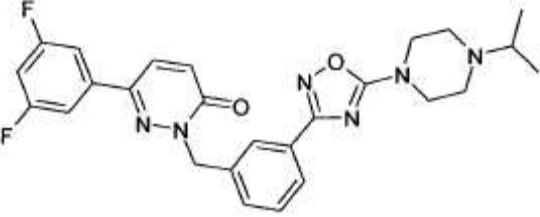
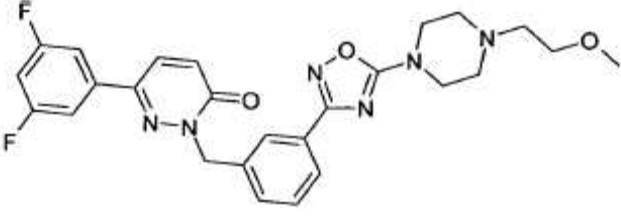
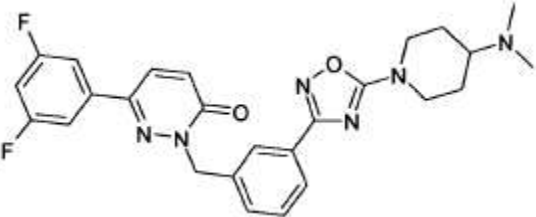
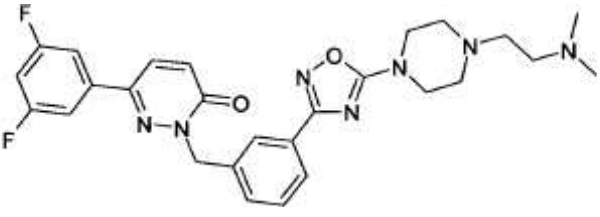
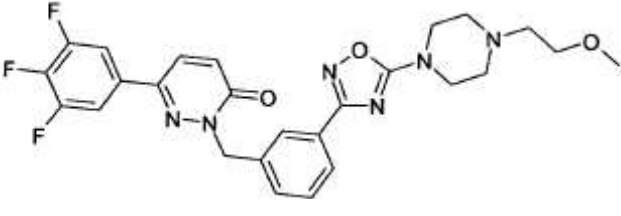
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A33"	
"A34"	
"A35"	
"A36"	
"A37"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-oxazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A38"	
"A39"	6-(3,4-difluorfenil)-2-[3-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A41"	

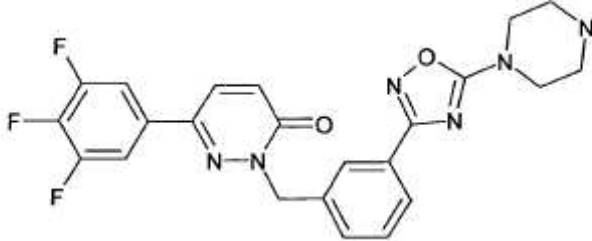
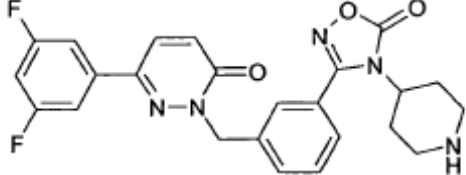
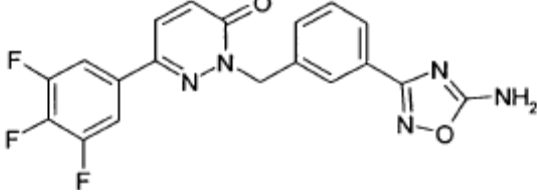
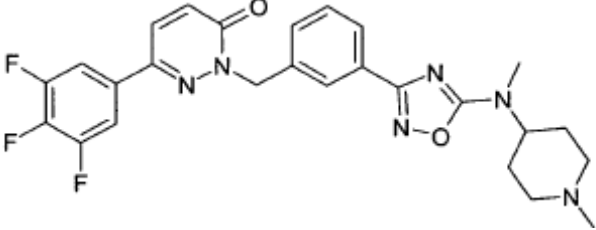
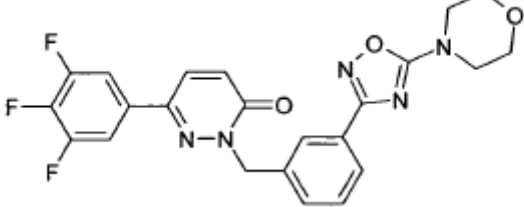
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A42"	<p data-bbox="355 383 1366 412">6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(piperidin-4-ilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A43"	<p data-bbox="304 669 1417 698">2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil}-6-(3,4,5-trifluorfenil)- 2H-piridazin-3-ona</p> 
"A44"	
"A45"	
"A46"	<p data-bbox="288 1429 1433 1480">6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil)- 2H-piridazin-3-ona</p> 
"A47"	

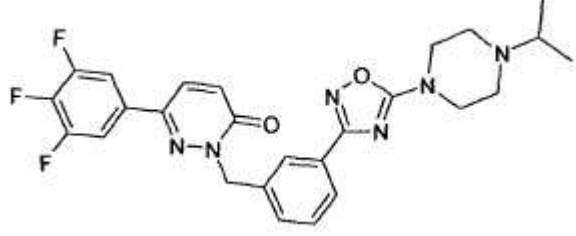
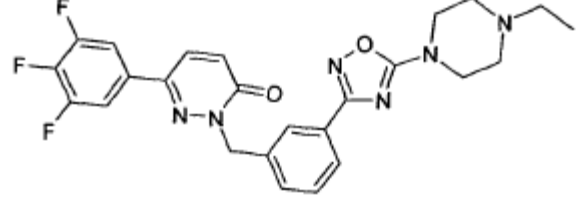
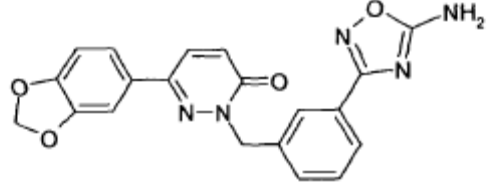
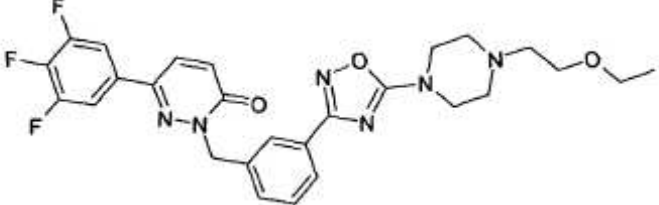
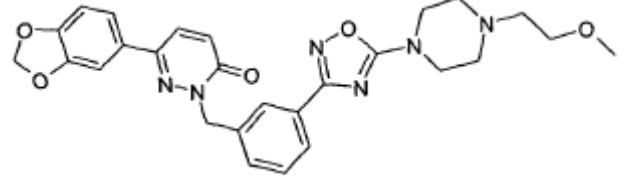
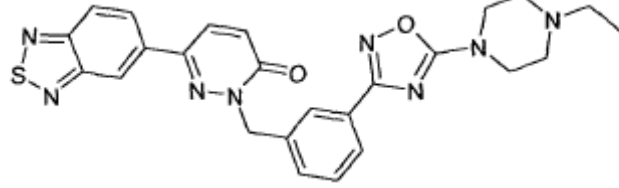
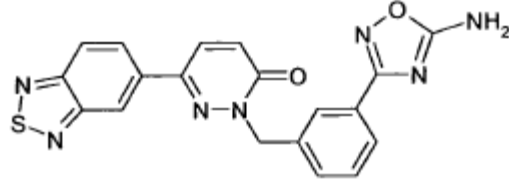
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A48"	
"A49"	
"A50"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-(3-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)- 2H-piridazin- 3-ona
	
"A51"	
"A52"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-(3-{5-[4-(2-dimetil-amino-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)- 2H-piridazin-3-ona
	
"A53"	

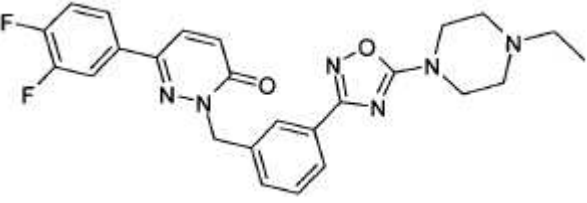
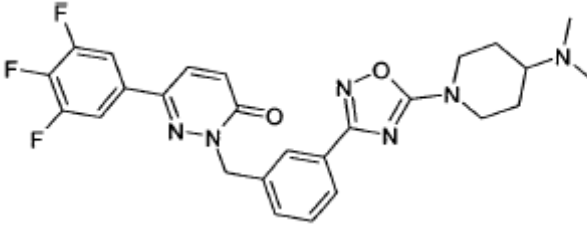
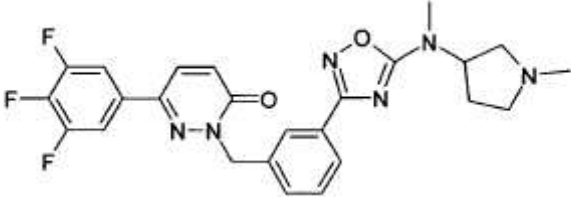
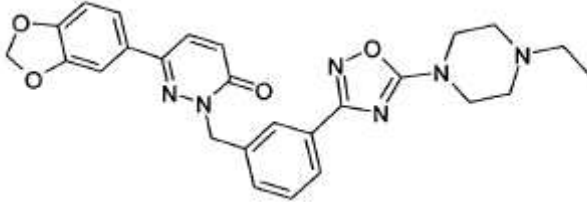
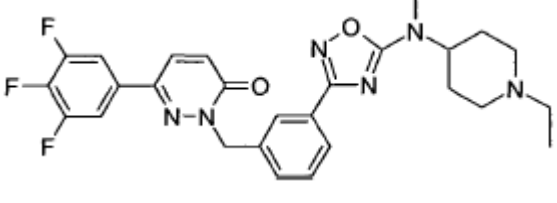
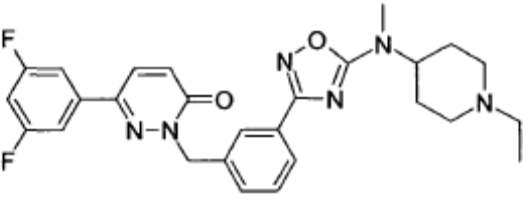
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A54"	
"A55"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-[3-(5-oxo-4-piperidin-4-il-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
	
"A56"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-[3-(5-hidroximetil-1H-imidazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A57"	
"A58"	
"A59"	

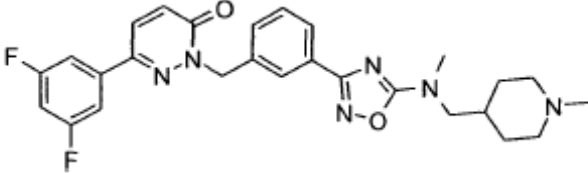
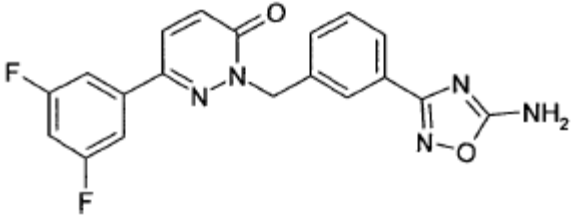
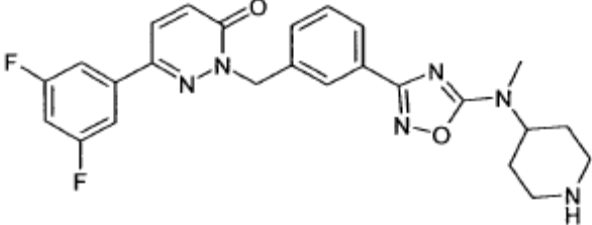
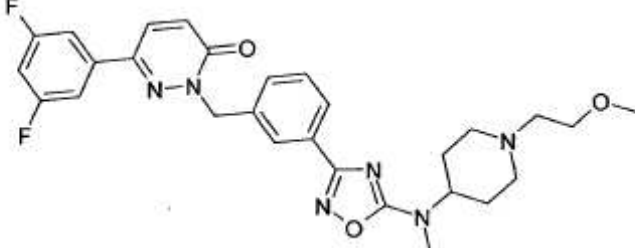
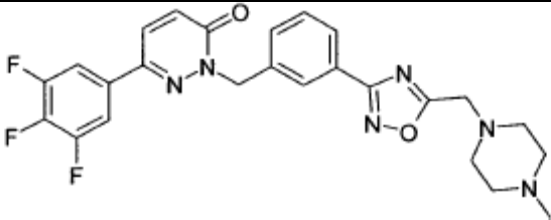
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A60"	
"A61"	
"A62"	
"A63"	
"A64"	
"A65"	
"A66"	

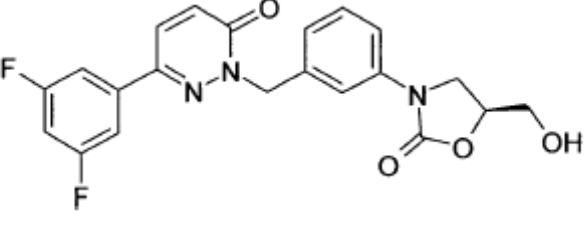
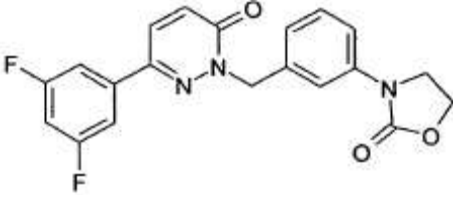
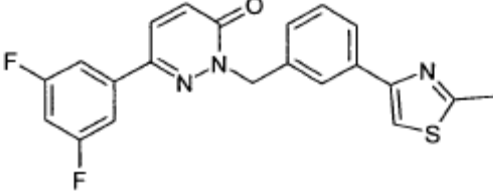
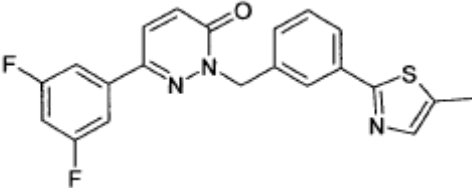
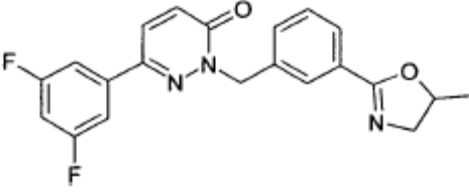
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A67"	
"A68"	
"A69"	
"A70"	
"A71a"	<p>2-(3-{5-[(1-etil-piperidin-4-il)-metil-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-6-(3,4,5-trifluor-fenil)- 2H-piridazin-3-ona</p>
	
"A71b"	<p>6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[(1-etil-piperidin-4-il)-metil-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)- 2H-piridazin-3-ona</p>
	

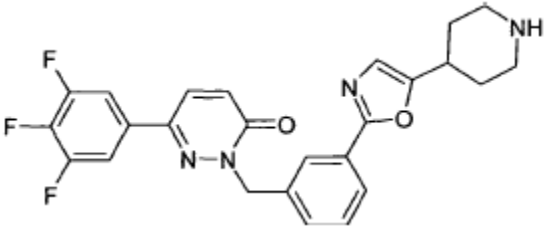
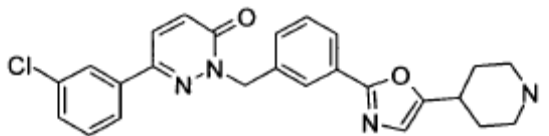
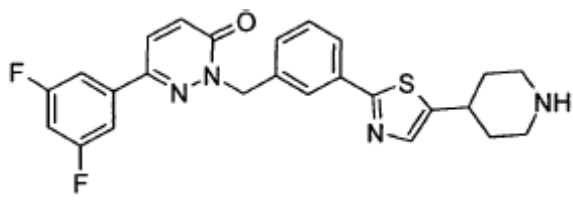
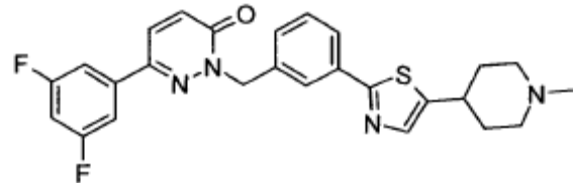
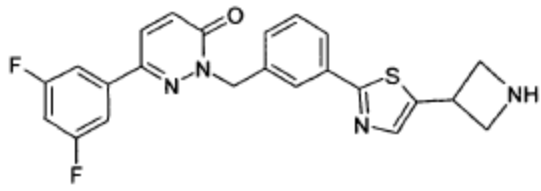
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A71c"	<p>6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[metil-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A72"	<p>2-[3-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A73"	<p>6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-{5-(metil-piperidin-4-il-amino)-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil]-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A74"	
"A75"	
"A76"	<p>2-[3-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona</p>
"A77"	<p>2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-bencil)-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona</p>

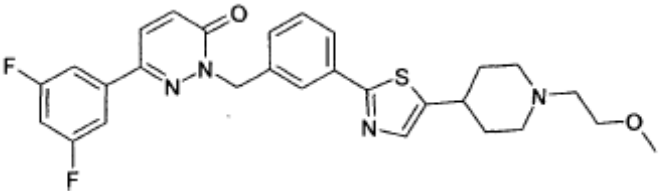
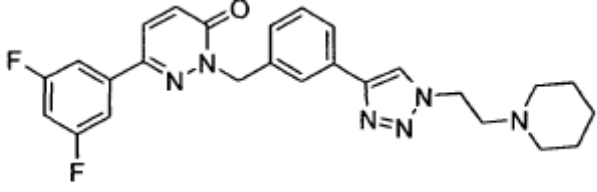
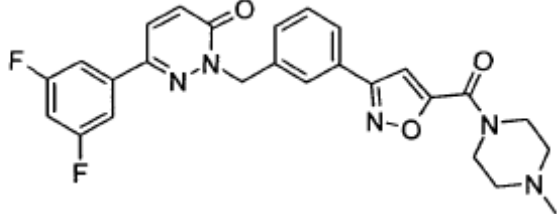
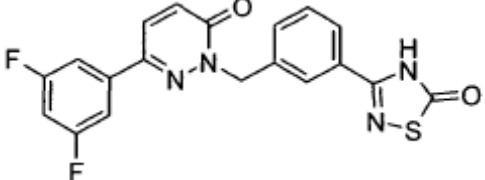
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A78"	
"A79"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-[3-((R)-5-hidroximetil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A80"	
"A81"	
"A82"	6-(3-cianofenil)-2-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A83"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A84"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona 
"A85"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-[3-(5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona 
"A86"	6-(3-cloro-fenil)-2-[3-(5-metil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A87"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A88"	6-(3,5-difluor-phenil)-2-[3-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-oxazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona

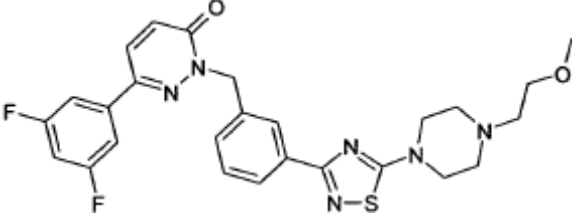
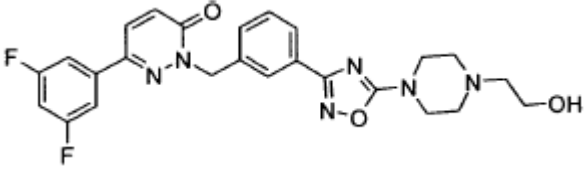
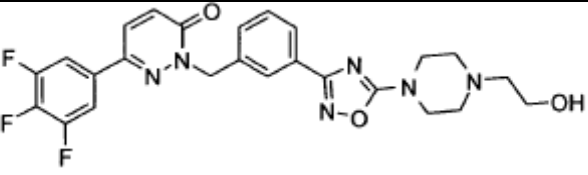
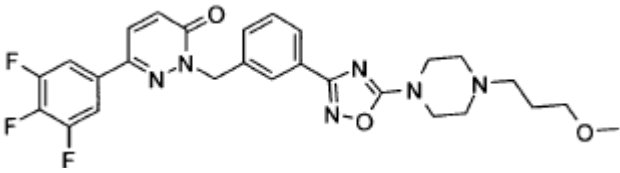
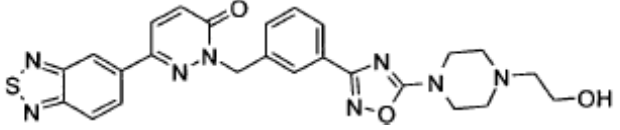
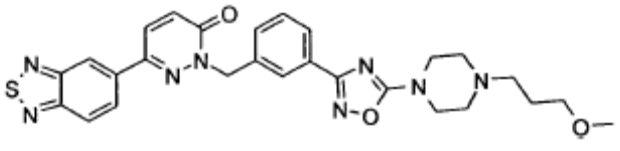
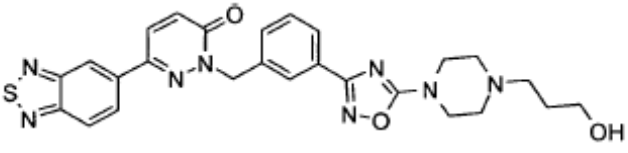
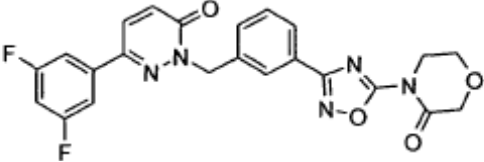
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A89"	<p>2-[3-(5-piperidin-4-il-oxazol-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A90"	<p>2-[3-(5-piperidin-4-il-oxazol-2-il)-bencil]-6-(3-cloro-fenil)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A91"	<p>6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A92"	<p>6-(3,5-difluor-fenil)-2-{3-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-tiazol-2-il]-bencil}-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A93"	<p>2-[3-(5-piperidin-4-il-tiazol-2-il)-bencil]-6-(3,4,5-trifluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona</p>
"A94"	<p>6-(3-cloro-fenil)-2-[3-(5-piperidin-4-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona</p>
"A95"	<p>6-(3-cloro-fenil)-2-[3-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-bencil]-2H-piridazin-3-ona</p>
"A96"	<p>6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-piperidin-3-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona</p>
"A97"	<p>2-[3-(5-azetid-3-il-tiazol-2-il)-bencil]-6-(3,5-difluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A98"	<p>6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-piperidin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona</p>

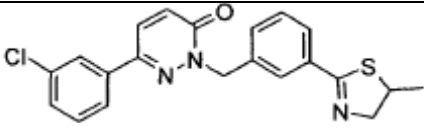
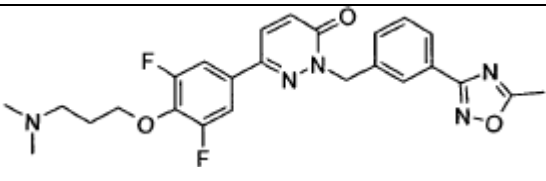
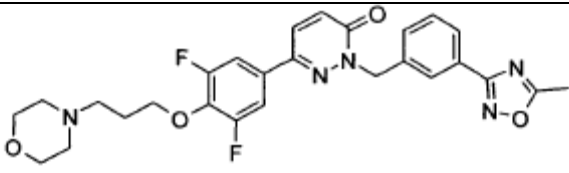
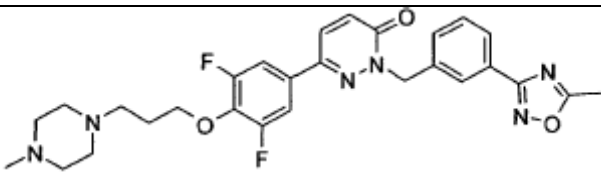
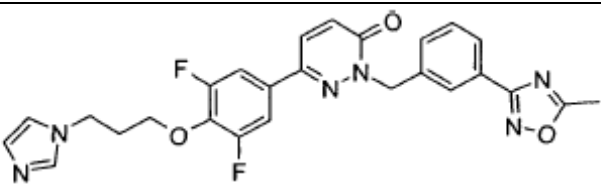
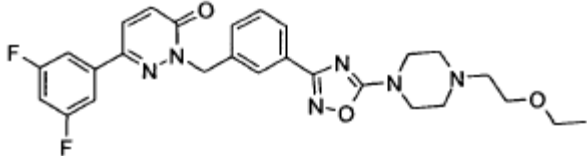
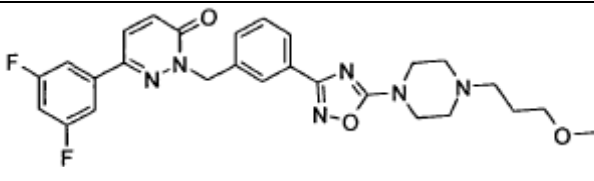
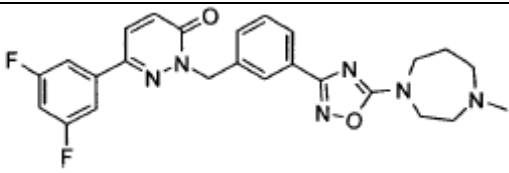
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A99"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-[5-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A99a"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-[5-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-tiazol-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A100"	6-(3,5-difluorfenil)-2-[3-(5-pirrolidin-2-il-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A101"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A102"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A103"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A104"	6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-tiazol-2-il-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A105"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A106"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona
"A107"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-isoxazol-3-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona 
"A108"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-[5-(4-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona 
"A109"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-[1,2,4]tiadiazol-3-il]-bencil)-2H-piridazin-3-ona

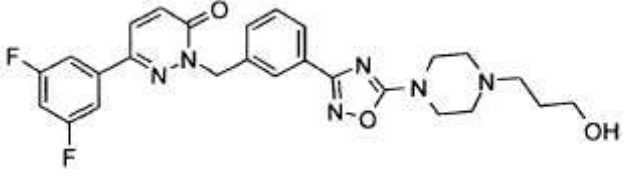
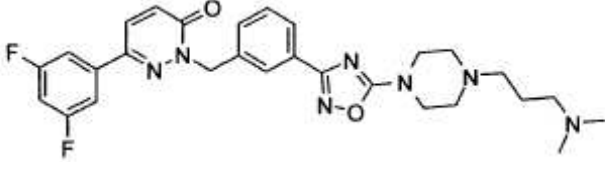
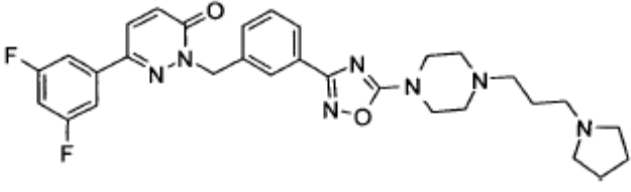
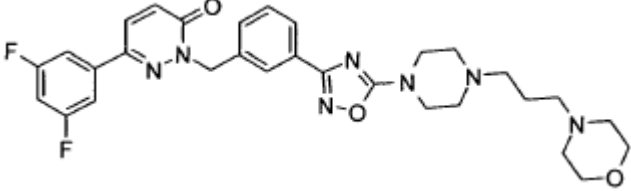
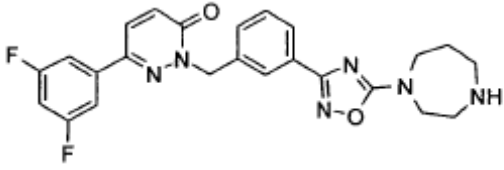
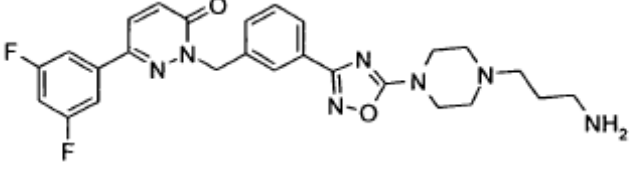
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A109a"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-(3-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona
	
"A110"	6-(3,5-difluor-fenil)-2-[3-(5-morfolin-4-ilmetil-oxazol-2-il)-bencil]-2H-piridazin-3-ona
"A111"	
"A112"	
"A113"	
"A114"	
"A115"	
"A116"	
"A117"	

(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A118"	
"A119"	
"A120"	
"A121"	
"A122"	
"A 123"	<p data-bbox="319 1339 1417 1370">6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-{5-[4-(2-etoxietil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-2H-piridazin-3-ona</p> 
"A124"	<p data-bbox="319 1585 1439 1617">6-(3,5-difluorfenil)-2-(3-{5-[4-(3-metoxipropil)-piperazin-1-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-bencil)-2Hpiridazin- 3-ona</p> 
"A125"	

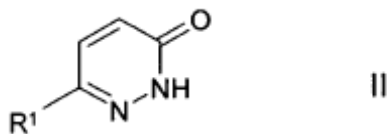
(continuación)

Nº	Estructura y/o nombre
"A126"	
"A127"	
"A128"	
"A129"	
"A130"	
"A131"	

así como sus solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

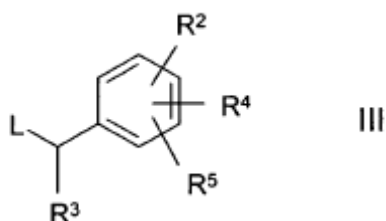
- 5 16. Procedimiento para producir compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-15, así como sus derivados, sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



en donde R¹ representa lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



- 5 en donde R², R³, R⁴ y R⁵ representan lo indicado en la reivindicación 1 y
L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado funcionalmente de forma reaccionable,
o
b) un radical R² se convierte en otro radical R²,
- 10 i) acilando o alquilando un grupo amino,
ii) ciclizando un derivado de oxi-amidina para formar un derivado de oxadiazol,
iii) ciclizando un derivado de amida para formar un derivado de oxazol,
iv) haciendo reaccionar un derivado de éster de alquilo con un derivado de N-hidroxiamidina,
v) ciclizando un derivado de N-(aminotiocarbonil)-hidrazida para formar un derivado de oxadiazol,
vi) alquilando un grupo SH,
- 15 vii) haciendo reaccionar un grupo ciano con un derivado de azida para formar un derivado de tetrazol
o
c) liberándolo de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,
y/o
- 20 una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.
17. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-15, y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.
- 25 18. Utilización de compuestos según la reivindicación 1 - 15, así como de sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas desempeñan un papel fundamental.

19. Utilización según la reivindicación 18 de compuestos según la reivindicación 1-15, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influenciadas por la inhibición de tirosina quinasas a través de los compuestos según la reivindicación 1-15.
- 5 20. Utilización según la reivindicación 18 para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influenciadas por la inhibición de quinasa met a través de los compuestos según la reivindicación 1-15.
21. Utilización según la reivindicación 19 ó 20, donde la enfermedad a tratarse consiste en un tumor sólido.
- 10 22. Utilización según la reivindicación 21, donde el tumor sólido proviene del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de cabeza y cuello, del esófago, del cuello uterino, de la glándula 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.
23. Utilización según la reivindicación 21, donde el tumor sólido proviene del grupo constituido por leucemia monocítica, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma y carcinoma de pecho.
- 15 24. Utilización según la reivindicación 22, donde el tumor sólido proviene del grupo constituido por adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcelular, carcinoma pancreático, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de pecho.
25. Utilización según la reivindicación 19 ó 20, donde la enfermedad a tratarse consiste en un tumor del sistema sanguíneo e inmune.
- 20 26. Utilización según la reivindicación 25, donde el tumor proviene del grupo constituido por leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
27. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y por lo menos otro componente activo del medicamento.
- 25 28. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15 y/o sus solvatos, sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción,
- y
- 30 (b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.